Aus dem Robert Koch-Institut, Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
(Direktor: Prof. Dr. H. RAETTIG)

Verschiedene Mechanismen der Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erika L ö b l i c h
aus Erfurt

1966

Aus dem Robert Koch-Institut, Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
(Direktor: Prof. Dr. H. RAETTIG)

Verschiedene Mechanismen der Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

vorgelegt von
Erika L ö b l i c h
aus Erfurt

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f
Referent: Professor Dr. med. Hansjürgen R a e t t i g
Korreferent: Professor Dr. med. Bernhard S c h m i d t

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10. 5. 66

Inhalt

Seite

I. Der Begriff der Provokation 1

II. Physiologie der Abwehr von Infektionskrankheiten 5

1. Altersentwicklung der natürlichen Abwehr 5

2. Entwicklung der spezifischen Abwehr durch Infektionen 10

a) Lokale Infektion und Sepsis 11

b) Cyclische Infektionskrankheit 12

1. Inkubationsstadium 13

2. Generalisationsstadium 17

3. Organmanifestation 20

4. Latenzstadium 21

III. Stress und Allgemeines Adaptationssyndrom als Belastung der Abwehrkraft des Organismus gegenüber Infektionen 22

1. Impfung als psychischer Stress 27

2. Impfung als Fremdkörperbelastung des Organismus im Sinne von Stress 27

IV. Antigen als Belastung des spezifischen und unspezifischen Abwehrsystems 28

1. Negative Phase 28

2. Schnellschutzphänomene 35

3. Vegetative Gesamtumschaltung 38

V. Belastung der Abwehrkraft des Organismus unabhängig von der Schutzimpfung 41

1. durch einen Stress, der der Impfung und der Impfreaktion vorangeht oder parallel auftritt 41

2. durch andere Einflüsse und Bedingungen, die die spezifische und unspezifische Abwehrkraft senken 42

VI. Homologe und heterologe Provokation 49

1. Vorliegen einer Infektion oder Infektionskrankheit, die sich zum Zeitpunkt der Impfung im Latenz- oder Inkubationsstadium befindet 49

a) Zusammentreffen mit nichtvermehrungsfähigem Erreger 50

b) Zusammentreffen mit vermehrungsfähigem Erreger 50

VII. Verminderung der Provokationsgefahr durch orale Anwendung des Antigens 51

Schrifttum 53

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0093

I. Der Begriff der Provokation

Die Frage nach der Gefährlichkeit einer Schutzimpfung, die während der Inkubationszeit einer Infektionskrankheit erfolgt, wurde durch die Poliomyelitis-Schutzimpfung erneut bedeutsam. Epidemiologische und tierexperimentelle Untersuchungen sowie klinische Erfahrungen schienen nämlich immer wieder zu bestätigen, daß eine Infektionskrankheit bei inkubierten Personen durch homologe und heterologe Antigenzufuhr provoziert werden kann und damit schwerer und stürmischer verläuft. Zahlreiche Tatsachen und Beobachtungen deuten darauf hin, daß auch die Provokation einer im Latenzstadium befindlichen Infektion oder einer subklinisch verlaufenden Infektionskrankheit durch mannigfache Einflüsse, die direkte oder indirekte Beziehung zur Impfung aufweisen, möglich ist. RAETTIG befaßte sich eingehend mit dieser Frage und ihren ursächlichen Zusammenhängen (115-140). Er definiert Provokation „klinisch als einen komplexen Vorgang, der durch die plötzliche Belastung des Organismus infolge Antigenzufuhr verursacht wird" und unterscheidet eine spezifische Provokation, die durch ein homologes Antigen, und eine unspezifische Provokation, die durch ein heterologes Antigen ausgelöst wird (125, 126). Das klinische Bild der Provokation ist durch die Auslösung einer latent vorhandenen Infektion oder subklinisch verlaufenden Infektionskrankheit, der Verkürzung der Inkubationszeit derselben, durch einen schwereren Verlauf der Krankheit und eine erhöhte Komplikations- und Sterblichkeitsrate gekennzeichnet. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für die provozierende Wirkung von Schutzimpfungen zu finden. Hier seien nur einige genannt.

Die epidemiologische Statistik, die von RAETTIG für die Typhuspandemie in Vorpommern und Mecklenburg der Jahre 1945/47 aufgestellt wurde, zeigt, „daß diejenigen Typhuskranken, die in der späteren Inkubationszeit mit einem Impfstoff aus hitzeabgetöteten Typhusbakterien erstmalig subkutan geimpft wurden, eine höhere Letalität und Komplikationsrate aufweisen" (116, 117). Zu gleichlautenden Ergebnissen kam RAETTIG bei der Auswertung der Poliomyelitisepidemie von Chicago im Jahre

1956. Eine deutliche Provokationswirkung der homologen Impfung ist zu erkennen (115). Auch die unspezifische Provokation läßt sich mit einer großen Zahl epidemiologischer Veröffentlichungen belegen. So berichtet McCLOSKEY (98), daß Kinder, die man zuvor gegen Diphtherie und Pertussis geimpft hatte, während einer Poliomyelitisepidemie in dem Glied erkrankten, in welches der Impfstoff injiziert worden war. Diese Beobachtungen werden von vielen anderen Autoren bestätigt (133). Mitteilungen aus der Klinik der Infektionskrankheiten untermauern die epidemiologischen Erfahrungen. HUGUENIN und BIANCHI (74) beschreiben eine Myelitiserkrankung, die im Anschluß an Tollwutschutzimpfung auftrat. WEINGÄRTNER (169) sucht die Ursache der Abweichung vom normalen Impfverlauf bei BCG-Geimpften in der besonderen Verfassung des Impflings, die konstitutions- und altersbedingt sein kann. Als Komplikationen führt er Impfulcera, Lymphknotenvereiterung Lupus vulgaris und Todesfälle nach BCG-Impfung an. In diesem Zusammenhang muß auch die postvaccinale Encephalitis genannt werden, deren Auftreten seit der Jahrhundertwende bekannt ist, ohne daß bisher übereinstimmende Meinungen bezüglich ihrer Ätiologie vorliegen. Seit langem vertritt GINS (50) die Auffassung, daß die postvaccinale Encephalitis mit einer Provokation neurotroper Virusarten durch die Pockenschutzimpfung zu erklären sei. Auch SINNECKER (159) schuldigt jüngst die Pockenschutzimpfung als aktivierendes Agens für eine latent bestehende Zeckenencephalitis an. Eine Klärung dieser Zusammenhänge verfolgte RAETTIG in umfangreichen Tierexperimenten, die die epidemiologischen und klinischen Beobachtungen bestätigen: Wenn Mäuse mit S. typhi murium oral infiziert wurden, stieg bei den geimpften Tieren die Mortalitätskurve schneller an und erreichte höhere Werte als bei nichtgeimpften Kontrollen (125). Dieser Provokationseffekt wurde auch erzielt, wenn man die Tiere mit einem heterologen Impfstoff impfte (126),

oder wenn sie spontan latent mit einem bakteriellen Erreger verseucht waren (123). Er konnte vermieden werden, wenn die Dosis des Impfstoffes verkleinert oder vorher spezifisch immunisiert worden war (124). Zuletzt seien noch Beispiele genannt, bei denen es sich teils um mit der Schutzimpfung kombinierte zusätzliche Belastungen, teils um Modellfälle zum besseren Verständnis der Vorgänge während der Immunisierung nach Stresssituationen handelt. LYON (94) zeigt am Beispiel der Amöbiasis und Poliomyelitis, daß die Stresswirkung der Wüstenwinde in Israel ein Adaptationssyndrom im Sinne von SELYE hervorrufen (s.d.). Eine Amöbenruhr kann jahrelang auf das Darmlumen beschränkt symptomlos bestehen, ehe es durch die oben genannte Stress-Situation zur Invasion der Erreger ins Gewebe und damit zu Krankheitserscheinungen kommt. Poliomyelitis trat bei Personen, die nach Israel eingewandert waren, auf und war durch eine hohe Erkrankungsziffer dieser Personen und schwereren Krankheitsverlauf gekennzeichnet. LYON hält es für wahrscheinlich, daß für die hohe Erkrankungszahl dieser Gruppe der Stress verantwortlich ist, der bedingt wird durch das klimatische Milieu Israels. Er stellt einen wesentlichen Provokationsfaktor dar.

HENNEBERG (67) berichtet über Provokationswirkungen bei Affen,die einem enormen Stress durch Fangen, Transport und die Unterschiede in der Haltung unterliegen. So ist die Ausbreitung und das Vorkommen von Mikroorganismen, namentlich Viren, im Blut und in den Organen zur Zeit der Sektion eines Tieres nur ein situationsgebundenes Abbild des Verhältnisses der Mikroorganismen zum Wirtstier. Die Mikroorganismen sind aus den Herden, in denen sie festgehalten waren, aus dem lymphatischen System und aus Hohlorganen unter dem Einfluß der veränderten Lebensbedingungen ausgebrochen und ausgeschwemmt. Sobald die Tiere jedoch zur Ruhe kommen, klingen die Folgen des Stress ab, und damit verschwinden auch die Mikroorganismen aus dem Blut und den Organen. Daß Traumen

verschiedenster Art ebenfalls provozierend wirken können, stellt HARRINGTON (60) an fünf Fällen dar, bei denen z.B. nach Verletzung des Rückenmarks und Aufschlagen auf die rechte Kopfseite beim Spiel als Folge eine paralytische Poliomyelitis auftrat. In allen Fällen erschien die Paralyse in den Muskeln, die enge Beziehung zur Lage des Traumas aufwiesen. Die Erkrankung trat in vier Fällen fünf Tage nach dem Unfall auf. „Scheinbar werden die Rückenmarkszellen durch das Trauma so verändert, daß die Resistenz gegenüber dem Virus geschwächt ist und eine Erkrankung durch das gestörte Gleichgewicht von Wirt und Virus begünstigt wird." Wie umfangreich die Kasuistik zum Thema Trauma als provozierendes und lokalisierendes Geschehen ist, geht aus der Literatur-Dokumentation von RAETTIG (135, S. 127 ff.) eindrucksvoll hervor. Die Arbeit von POETSCHKE (114) soll nicht unerwähnt bleiben, in der er die fördernden und hemmenden Faktoren bei Virusinfektionen, namentlich bei Poliomyelitis, bespricht. Als provozierende Ereignisse sieht er die Tonsillektomie, Infektionen und Immunisationen, somatische und psychische Traumen, körperliche Belastung, Schwangerschaft, hormonelle Einflüsse und die Ernährungsweise an. Die Analyse dieser provozierenden Faktoren läßt ihn vermuten, daß „eine Förderung der Multiplikation des Virus" in den entsprechenden befallenen Zellen durch provozierende Reize ausgelöst wird. Diese Faktoren können auf neurogenem oder humoralen Wege (über Hydrokortison) den Protein- und Nukleinsäurestoffwechsel der Zellen anfachen, dessen „Spezifität in einer virusinfizierten Zelle weitgehend vom Virus determiniert wird", da andererseits in geschädigten Wirtszellen keine Virusvermehrung stattfindet. Experimentell konnte diese Vermutung bisher nicht bestätigt werden.

Schon hier muß betont werden, daß die „negative Phase" nicht mit der Provokation begrifflich gleichgesetzt werden darf, wie das häufig im Schrifttum geschehen ist. Die „negative Phase" stellt nur ein Phänomen dar, welches

am Provokationsgeschehen beteiligt ist und folgendermaßen definiert wird: „Negative Phase bedeutet eine mit serologischer oder hämatologischer Methodik nachweisbare kurzfristige Verminderung von spezifischen und unspezifischen Antikörpern oder von Blutelementen bei Mensch und Tier nach einer aktiven Immunisierung." RAETTIG (138). Die Aufgabe der folgenden Arbeit soll es sein, die offenbar sehr vielfältigen Mechanismen zusammenzutragen und zu diskutieren, die zur Provokation einer Infektionskrankheit nach Schutzimpfung führen können.

II. Physiologie der Abwehr von Infektionskrankheiten.

Obwohl seit Jahrzehnten eine umfangreiche Kasuistik zum Problem der Erkrankungen nach Schutzimpfung veröffentlicht wurde, sind die Mechanismen dieser Zwischenfälle immer noch unbekannt. Die Unsicherheit bezüglich der Ursachen der Auslösung einer Infektion oder Infektionskrankheit durch Provokation zeigt am deutlichsten, daß es sich um ein sehr komplexes Geschehen handeln muß. Um ein besseres Verständnis der pathologischen Vorgänge, die zur Provokation führen, zu ermöglichen, sei zunächst die Physiologie der Infektionsabwehr dargestellt.

Die Empfänglichkeit des Wirtsorganismus gegenüber einem Mikroorganismus ist die Voraussetzung jeder Infektion. Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit für bestimmte mögliche Erreger sind ein angeborenes Artmerkmal. Daneben besteht eine individuelle Empfänglichkeit des einzelnen Organismus, die sich im Laufe der Entwicklung desselben Individuums ändert, konstitutions- oder ernährungsbedingt ist und von verschiedensten endogenen und exogenen Faktoren abhängig sein kann.

1. Altersentwicklung der natürlichen Abwehr

Die Faktoren der spezifischen und unspezifischen Infektionsabwehr, d.h. die individuelle Empfänglichkeit,

ist in den einzelnen Entwicklungsstadien des Menschen von unterschiedlicher Wirksamkeit. Schon im frühesten Embryonalstadium, noch ehe ein Blutkreislauf ausgebildet ist, kann eine Virusinfektion erfolgen. Bekannt sind Virusembryopathien nach Röteln-Infektion (GREGG (57)). Die in dieser Zeit einsetzende Infektion hemmt die Entwicklung der jeweils besonders stark in Ausbildung befindlichen Zellen, während der Wirtsorganismus an diesem Geschehen unbeteiligt bleibt, da er noch nicht fähig ist, als Ganzheit zu reagieren. So ist der Embryo in den ersten Monaten der Schwangerschaft schutzlos den Infektionskrankheiten der Mutter ausgesetzt, wenn sich die Erreger auf dem Blutwege verbreiten und die Placenta passieren können. Erst mit der Entwicklung von Nervensystem und Blutkreislauf ähnelt die Antwort des fetalen Organismus immer mehr der Reaktion, die in der postnatalen Zeit beobachtet wird.

In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft treten die Antikörper der Mutter auf den Feten über. Infektionen, die den fetalen Organismus diaplacentar erreichen, verlaufen deshalb weniger schwer als zu Beginn der Schwangerschaft. Typhische Embryopathien werden nur von Virusinfektionen verursacht. Bei Infektionen bakterieller Art stirbt der Embryo entweder ab, oder es entwickelt sich eine latente Infektion. In den letzten Jahren ist die Toxoplasmose als latente Infektionskrankheit des Erwachsenen und mögliche Ursache zahlreicher Aborte besonders in den Vordergrund des Interesses getreten. WERNER (170, 171) vertritt die Auffassung, daß ein Übertritt der Toxoplasmen von der Mutter auf den Embryo bei einer latenten Infektion der Mutter mit Toxoplasma gondii schon in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, während der Organogenese, erfolgen kann. Er ging in diesbezüglichen Untersuchungen von der Annahme aus, daß in tieferen Schichten des Endometriums Toxoplasma-Pseudozysten vorhanden sind. Von hieraus wird nach der Implantation des befruchteten Eies eine Trophoblastenzelle befallen, von der die Parasiten in das Zottenmesenchym und von dort in das fetale Blutgefäß eindringen und endlich mit Einsetzen des fetalen Blutkreislaufs in den fetalen Organismus gelangen. Ein diaplacentarer Übergang der Parasiten auf den embryonalen Organismus ist zu jeder Zeit

der Schwangerschaft möglich, soweit sich die Erreger im mütterlichen Blutstrom aufhalten. Die Folgen der embryonalen Toxoplasmose-Infektion sind Fehl-, Früh-, Tot- oder Mißgeburten. Auch wenn keine Infektion des Keimes erfolgt, wirken die toxoplasmotisch bedingten Veränderungen an der Uterusschleimhaut schädigend und entwicklungshemmend auf den kindlichen Organismus. WERNER wies darauf hin, daß diese Art der Schädigung des Feten eine weit größere Rolle spielt als die direkte Infektion. Die Pseudocysten oder Cysten platzen auf und verursachen bei schwacher Immunitätslage der Mutter ausgedehnte Nekrosen an der Decidua bassalis, wo sich meist reichlich Parasiten aufhalten. Die Ursache der Mobilisierung der Parasiten aus den geplatzten Cysten ist in der starken Belastung zu suchen, die der mütterliche Organismus durch die Schwangerschaft erfährt.

Ein anderes Beispiel ist die Typhusinfektion des Meconiums Neugeborener, die bei Müttern, die Typhusdauerausscheiderinnen sind, beobachtet wird (HÖRING). Auch typische Organerscheinungen wie kongenitale Tuberkulose und Syphilis treten auf; sie unterscheiden sich jedoch wesentlich von solchen postnataler Infektionen und lassen eine Infektionsimmunität zurück. Im Verlauf der Gravidität nimmt also die zunächst nur lokal-zelluläre Reaktion auf Virusinfektionen einen „cyclisch-ganzheitlichen Charakter" an (HÖRING (72)). Das Neugeborene übernimmt den normalen Antikörperbestand der Mutter diaplacentar vor der Geburt. Trifft den Säugling postnatal eine Infektion, für die er von der Mutter keine Antikörper erhalten hatte, so ist eine noch unreife Reaktion des kindlichen Organismus zu beobachten. Dies gilt jedoch mehr für bakterielle Infekte als für Virusinfektionen. Bei der Typhusinfektion des jungen Säuglings kann z.B. eine rasche, tödliche Überschwemmung des Wirtsorganismus mit Erregern eintreten und so das Bild der Meningoencephalitis entstehen (HÖRING (72)). Die verschiedenen immunologischen Funktionen sind in diesem

Lebensabschnitt noch nicht ausgebildet oder bedürfen der Reifung. Plasmazellen treten in der zweiten bis dritten Lebenswoche auf. Bis dahin lassen sich im Gewebe des Säuglings keine antikörperbildenden Zellen nachweisen. Die Konzentration der Gammaglobuline setzt sich zwischen zweitem und viertem Lebensmonat aus noch nicht abgebauten Globulinen mütterlicherseits und bereits selbst gebildeten Gammaglobulinen zusammen. RAETTIG (115) zeigte, daß die Influenzaantikörper im ersten Monat auf niedrige Werte absinken, die einen humoralen Schutz nicht mehr gewährleisten. Aber schon am Ende des ersten Lebensjahres beginnt die Influenza-Antikörperkurve wieder zu steigen. Der Säugling produziert jetzt genügend Gammaglobulin und damit Antikörper, die Schutzimpfungen haben antikörperbildenden Erfolg. Die physiologische Leukozytose geht nicht mit einer gesteigerten unspezifischen Infektionsabwehr einher, weil dem Säuglingsplasma Bakteriolysine und Komplementfaktoren, die die Leukozyten zur Phagozytose befähigen würden, fehlen. Die unreifen immunologischen Abwehrmechanismen werden bis zum Ende des ersten Lebensjahres voll entwickelt. In diesem Zusammenhang muß auch über die Funktion der Thymusdrüse gesprochen werden, die wahrscheinlich die Abwehrlücke zwischen dem Verschwinden der mütterlichen Antikörper und der Ausbildung des eigenen Abwehrsystems überbrückt (GÜNTHER (58)). Bisher war über die Funktion und Reaktion dieses Organs allgemein nur wenig bekannt. Inzwischen wurde aber die große Bedeutung des Thymus als primäres Organ der unspezifischen Infektabwehr von einigen Autoren belegt. Noch im Jahre 1960 wußte man lediglich, daß nach Cortisongabe und Strahlentherapie sowie bei akuten Infektionskrankheiten und nach Hunger und Kälteeinwirkung Schrumpfung des Thymus zu beobachten ist. Seit den grundlegenden Experimenten von MILLER (101) steht fest, daß der Thymus sich am auffälligsten entwickelt und die höchste Lymphozytenproduktion erreicht, wenn beim Säugling der Vorrat der

mütterlicher Antikörper immer mehr abnimmt, während das Neugeborene sein eigenes Abwehrsystem aufbaut.

Im zweiten Schwangerschaftsmonat werden die Epithelzellen des Thymus unter dem Einfluß des umgebenden Bindegewebes in kleine Lymphozyten umgewandelt (1) und wandern in die Organe des reticuloendothelialen Systems (7). Man muß deshalb annehmen, daß der Thymus auch Ursprungsort der antikörperbildenden Zellen ist, nachdem wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß die kleinen Lymphozyten Vorstufen der Plasmazellen darstellen, die für die Antikörperproduktion verantwortlich sind (25, 82). Versuche, die die Widerstandsfähigkeit des Organismus nach Thymektomie betrafen, brachten mehr Licht in die Fragestellung. Neugeborene Mäuse sind nach Thymektomie weniger infektionsresistent als die Kontrollen (101). Die Milz der thymektomierten Mäuse ist klein, und es besteht eine Lymphopenie besonders der kleinen Lymphozyten in der Peripherie. Die Bildung von Plasmazellen und Antikörpern fehlt oder ist auffallend verringert; dagegen findet man eine Vermehrung der RES-Zellen. Am Tag nach der Geburt thymektomierte Mäuse vertragen Hauttransplantate oft lebenslänglich. Die Ursache müßte in einer bestehenden Immuntoleranz oder in der fehlenden immunologischen Kraft gegen das fremde Gewebe zu suchen sein (37). Thymektomien erwachsener Mäuse zeigen diese Erscheinungen weit weniger ausgeprägt.

Die Reifung der Empfänglichkeit mit dem Lebensalter, wie sie für die betreffende Art spezifisch ist, entspricht einer Differenz in der Reaktion auf Erreger von Lokalinfektionen und cyclischen Infektionskrankheiten. Die Empfänglichkeit für Lokalinfektionen ist beim Säugling ausgeprägter als in der späteren Zeit der Entwicklung. Man sieht häufiger Staphylokokkeninfektionen der Haut und Coliinfektionen des Darmkanals. Im fortgeschrittneren Alter bildet sich die Empfänglichkeit für cyclische Infektionskrankheiten aus und nimmt an Heftigkeit des Reaktionsablaufes bis zum Adolescentenalter zu (HÖRING (72)).

Im Erwachsenenalter läßt sich die Abhängigkeit der rein endogenen Reifung der Empfänglichkeit mit steigendem Lebensalter schwieriger beurteilen, da „ein Einfluß erworbener, d.h. exogener Immunitäten" bemerkbar wird, der die endogene Steigerung der Reaktionsheftigkeit abschwächt (HÖRING (72)). Auch unspezifische Einflüsse, die vom Lebensalter abhängen, spielen eine Rolle. Hier sei auf die Stressreaktionen verwiesen, die teils hormonal, teils neural reguliert und auch altersabhängig sind.

Am Ablauf der Lebensantikörperkurve des Menschen spiegelt sich am deutlichsten das immunologische Geschehen wider. Der Anstieg der neutralisierenden Influenza-Virus-Antikörper hält jenseits des 1. Lebensjahres entsprechend der Weiterentwicklung der Abwehrmechanismen an. In der Pubertät erreichen die Influenza-Antikörper einen Höhepunkt, um dann in den folgenden Jahren bis zum Greisenalter wieder abzusinken. Dasselbe wurde beispielsweise auch anläßlich einer Untersuchung großer Gruppen gesunder Menschen auf komplementbindende Antikörper gegen Mumps festgestellt. Die Zahl derjenigen, die Antikörper besitzen, nimmt mit steigendem Lebensalter ab: bei den 10- bis 20-jährigen Personen sind es 82 %, bei 80- bis 90-jährigen nur noch 3 % (104). Diese Erfahrungen mit Influenza- und Mumps-Antikörpern (115) treffen für die meisten Antikörper des Menschen zu. Der Abfall der Antikörper im Greisenalter erklärt die epidemiologische Beobachtung, daß in diesem Lebensabschnitt viele Infektionen zwar nicht häufiger vorkommen, aber klinisch schwerer verlaufen. Hier fehlen die im Blut kreisenden oder auf den Infektionsreiz in genügender Menge gebildeten Antikörper, um im Generalisationsstadium den Krankheitsablauf zu mildern.

2. Entwicklung der spezifischen Abwehr durch Infektionen

Nach HÖRING (72) ist die Art der Empfänglichkeitslage des Individuums gegenüber dem Mikroorganismus ver-

mütterlicher Antikörper immer mehr abnimmt, während das Neugeborene sein eigenes Abwehrsystem aufbaut.

Im zweiten Schwangerschaftsmonat werden die Epithelzellen des Thymus unter dem Einfluß des umgebenden Bindegewebes in kleine Lymphozyten umgewandelt (1) und wandern in die Organe des reticuloendothelialen Systems (7). Man muß deshalb annehmen, daß der Thymus auch Ursprungsort der antikörperbildenden Zellen ist, nachdem wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß die kleinen Lymphozyten Vorstufen der Plasmazellen darstellen, die für die Antikörperproduktion verantwortlich sind (25, 82). Versuche, die die Widerstandsfähigkeit des Organismus nach Thymektomie betrafen, brachten mehr Licht in die Fragestellung. Neugeborene Mäuse sind nach Thymektomie weniger infektionsresistent als die Kontrollen (101). Die Milz der thymektomierten Mäuse ist klein, und es besteht eine Lymphopenie besonders der kleinen Lymphozyten in der Peripherie. Die Bildung von Plasmazellen und Antikörpern fehlt oder ist auffallend verringert; dagegen findet man eine Vermehrung der RES-Zellen. Am Tag nach der Geburt thymektomierte Mäuse vertragen Hauttransplantate oft lebenslänglich. Die Ursache müßte in einer bestehenden Immuntoleranz oder in der fehlenden immunologischen Kraft gegen das fremde Gewebe zu suchen sein (37). Thymektomien erwachsener Mäuse zeigen diese Erscheinungen weit weniger ausgeprägt.

Die Reifung der Empfänglichkeit mit dem Lebensalter, wie sie für die betreffende Art spezifisch ist, entspricht einer Differenz in der Reaktion auf Erreger von Lokalinfektionen und cyclischen Infektionskrankheiten. Die Empfänglichkeit für Lokalinfektionen ist beim Säugling ausgeprägter als in der späteren Zeit der Entwicklung. Man sieht häufiger Staphylokokkeninfektionen der Haut und Coliinfektionen des Darmkanals. Im fortgeschrittneren Alter bildet sich die Empfänglichkeit für cyclische Infektionskrankheiten aus und nimmt an Heftigkeit des Reaktionsablaufes bis zum Adolescentenalter zu (HÖRING (72)).

Im Erwachsenenalter läßt sich die Abhängigkeit der rein endogenen Reifung der Empfänglichkeit mit steigendem Lebensalter schwieriger beurteilen, da „ein Einfluß erworbener, d.h. exogener Immunitäten" bemerkbar wird, der die endogene Steigerung der Reaktionsheftigkeit abschwächt (HÖRING (72)). Auch unspezifische Einflüsse, die vom Lebensalter abhängen, spielen eine Rolle. Hier sei auf die Stressreaktionen verwiesen, die teils hormonal, teils neural reguliert und auch altersabhängig sind.

Am Ablauf der Lebensantikörperkurve des Menschen spiegelt sich am deutlichsten das immunologische Geschehen wider. Der Anstieg der neutralisierenden Influenza-Virus-Antikörper hält jenseits des 1. Lebensjahres entsprechend der Weiterentwicklung der Abwehrmechanismen an. In der Pubertät erreichen die Influenza-Antikörper einen Höhepunkt, um dann in den folgenden Jahren bis zum Greisenalter wieder abzusinken. Dasselbe wurde beispielsweise auch anläßlich einer Untersuchung großer Gruppen gesunder Menschen auf komplementbindende Antikörper gegen Mumps festgestellt. Die Zahl derjenigen, die Antikörper besitzen, nimmt mit steigendem Lebensalter ab: bei den 10- bis 20-jährigen Personen sind es 82 %, bei 80- bis 90-jährigen nur noch 3 % (104). Diese Erfahrungen mit Influenza- und Mumps-Antikörpern (115) treffen für die meisten Antikörper des Menschen zu. Der Abfall der Antikörper im Greisenalter erklärt die epidemiologische Beobachtung, daß in diesem Lebensabschnitt viele Infektionen zwar nicht häufiger vorkommen, aber klinisch schwerer verlaufen. Hier fehlen die im Blut kreisenden oder auf den Infektionsreiz in genügender Menge gebildeten Antikörper, um im Generalisationsstadium den Krankheitsablauf zu mildern.

2. Entwicklung der spezifischen Abwehr durch Infektionen

Nach HÖRING (72) ist die Art der Empfänglichkeitslage des Individuums gegenüber dem Mikroorganismus ver-

antwortlich für einen charakteristischen Infektionsablauf. Die Unterscheidung von lokaler und allgemeiner Empfänglichkeit führt zu zwei verschiedenen Reaktionen des Makroorganismus. Von großer Bedeutung für den Wirt ist die Frage, ob Ansiedlung und Vermehrung eines Keimes oberflächlich begrenzt und an der Eintrittspforte lokalisiert bleiben und von dort auch bei schwerem Verlauf nur eine kontinuierliche Ausbreitung stattfindet, oder ob an der Eintrittspforte keine Lokalisation erfolgt, sondern die Vermehrung erst nach dem Abtransport in geeignetes, entferntes Gewebe vor sich geht.

a) Lokale Infektion und Sepsis

Von einer Lokalinfektion spricht man, wenn der Keim in oberflächliches Gewebe eindringt, dort haftet und sich vermehrt. Die meisten dieser Lokalinfektionen sind Organkrankheiten wie Bronchopneumonie, Cystitis, Gonorrhoe und Tetanus oder chirurgische Wundeiterungsprozesse, infektiöse Haut-, Augen- und Ohrenprozesse. Den lokalen Infektionen ist eine örtliche Reaktion in Form einer Entzündung mit extracellulärer interstitieller Keimvermehrung gemeinsam. Diese uncharakteristische Entzündung kann mit charakteristischen Funktionsstörungen verlaufen, wie es in Lunge oder Darm zu beobachten ist. Eine Ausbreitung des Keimes im Wirt geschieht nur kontinuierlich in die nächste Umgebung der Infektionsstelle. Diphtherie- und Tetanuserreger verursachen jedoch auf dem Blutwege Exotoxinwirkungen. Die Inkubationszeit richtet sich nach der Anzahl der infizierenden Keime und der Zeit, in der sich der Erreger bis zum pathologischen Schwellenwert vermehrt hat. Den Reaktionen liegt das Massenwirkungsgesetz zugrunde. Die Geschwindigkeit der Vermehrung wird durch die Infektiosität des Erregers und die Resistenz des Wirtes beeinflußt. Der Organismus, in dem sich eine Lokalinfektion manifestiert, ist von vornherein gegen den betreffenden Erreger arteigen resistent. Er kann ihn „lokal bändigen" (HÖRING (72)), und deshalb ist eine

cyclische Generalisation und damit der Erwerb einer Krankheitsimmunität ausgeschlossen. Nur das Stadium der Organmanifestation ist vorhanden. Der intracelluläre Aufenthalt der Keime in den Phagocyten und Parenchymzellen ist bei Lokalinfektionen nur von kurzer Dauer. Er endet mit dem Untergang von Zelle und Keim. Die antitoxische Immunität, die nach Infektion mit Toxinbildnern wie Diphtherie, Tetanus und Scharlach auftritt, ist nicht gleichbedeutend mit echter Krankheitsimmunität, da sie nicht vor Wiedererkrankung schützt. Exotoxinbildner verursachen Komplikationen der lokalen Prozesse im Sinne von Vergiftungen vorwiegend neurotroper Art. Viele Lokalinfektionen sind durch Bakterien hervorgerufen und vorwiegend Haut- und Schleimhautprozesse. Eine Ausbreitung der Bakterien auf dem Blutwege, also Bakteriämie, kommt nur accidentell, z.B. bei Incisionen vor. Die Keime werden dann schnell wieder aus dem Blut entfernt oder im Gewebe abgetötet. Nur gelegentlich sind Bakteriämien von Wichtigkeit, wenn sie zur Ansiedlung der Erreger an entfernter Stelle führen und dadurch neue lokale Infektionen auftreten. Die Entstehung einer Sepsis, d.h. einer Allgemeininfektion mit pyogenen Erregern bei sehr geringer Widerstandsfähigkeit des Organismus, setzt das Vorhandensein einer Lokalinfektion voraus, die in dauernde Kommunikation mit der Blutbahn tritt. Sepsiserreger kann nur ein Keim werden, auf den der Wirt mit einer Lokalinfektion reagiert. Die Sepsis ist also ein komplizierender Vorgang, der durch den Einbruch des lokalen Herdes in die Blutbahn hervorgerufen wird. Als Kennzeichen der Sepsis erscheint die andauernde oder periodische Bakteriämie. Viren sind als Sepsiserreger nicht bekannt.

b) Cyclische Infektionskrankheit

Der Verlauf der cyclischen Infektionskrankheiten ist weder von der Infektionsdosis abhängig noch von der nach Vermehrung erreichten Zahl der Keime. Er unterliegt weitgehend dem Alles-oder-Nichts-Gesetz; ein einzelner

Keim könnte schon die typische Krankheit auslösen. Die Schwere des Verlaufs wird also nicht durch die Menge der vorhandenen Infektionserreger, sondern von der Empfänglichkeitslage, d.h. der Abwehrlage des Makroorganismus und von der Virulenz des Mikroorganismus bestimmt.

Bei einigen cyclischen Infektionskrankheiten wird eine manifeste Reaktion an der Eintrittsstelle des Erregers beobachtet, z.B. bei Tuberkulose, Lues und Schlafkrankheit. Man bezeichnet diese Erscheinung als Primäraffekt, der immer örtlich begrenzt ist. Nach einer feststehenden Sensibilisierungsfrist verbreitet sich der Erreger über Lymphweg und Blut und siedelt sich im RES der großen RES-Organe, wie Leber und Milz, an. Nachdem dort die maßgeblichste Vermehrung stattgefunden hat, erfolgt eine erneute Ausschüttung ins Blut. Man spricht jetzt von einer hämatogenen Generalisation. Bei anderen Infektionskrankheiten, wie Masern, Typhus, Malaria und Poliomyelitis, findet an der Eintrittspforte keine Gewebereaktion statt. Der Erreger vermehrt sich entfernt von ihr, nachdem er auf dem Lymph- oder Blutwege verschleppt wurde. Erst nach Ablauf der Inkubationszeit stellen sich klinische Zeichen ein; wenn der Keim hämatogen generalisiert.

Eine Allgemeinempfänglichkeit des Organismus ist die Ursache für ein cyclisches, zeitlich mehr oder weniger begrenztes Krankheitsgeschehen. Vor dem Inkubationsstadium besteht Empfänglichkeit, während der Inkubationszeit und Generalisation besteht eine Infektionsimmunität, nach dem Organmanifestationsstadium eine Krankheitsimmunität.

1. Inkubationsstadium

Mehrtägige, oft wochenlange Inkubationszeiten sind für die cyclischen Infektionskrankheiten charakteristisch. Der Erreger befindet sich während dieser Zeit zunächst an seiner Eintrittspforte, wo eine erste Vermehrung erfolgen kann, bei der der Wirt aber nicht klinisch manifest reagieren muß. Schon während der Inkubation wird der Mikroorganismus auf dem Lymphwege in die Mesenterialknoten oder auf dem Blutwege in die Organe des retikuloendothelialen

Systems weitergeleitet. Diese klinisch nicht in Erscheinung tretende primäre Virämie bei Virusinfektionen ist wahrscheinlich mit der von RAETTIG (137) beschriebenen und im Tierversuch dargestellten Resorptionsvirämie wesensgleich. Nach Sondenfütterung eines mäusevirulenten Stammes des Col. SK-Virus ist das Virus bereits nach wenigen Minuten im strömenden Blut nachweisbar. „Da es nach Minuten noch nicht zu einem echten Infektionsvorgang mit Virusvermehrung gekommen sein kann, müssen wir eine schnelle paracelluläre Resorption des Virus durch die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals annehmen" (RAETTIG (137)). In den Organen der RES findet die weitere Vermehrung statt. Erst danach kommt es zur massiven Generalisation des Mikroorganismus auf dem Blutweg mit Beginn der Erkrankung. Gesichert sind die histologischen Abläufe der primären Vermehrungsvorgänge bei den Infektionskrankheiten, die einen Primäraffekt zeigen. Als erste Reaktion treten an der Eintrittsstelle des Antigens als Zeichen für eine unspezifische lokale Entzündung polymorphkernige Leukozyten auf. Diese werden in ihrer Phagozytosewirksamkeit von ortsständigen Makrophagen wie Histiozyten und Monozyten unterstützt. Makro- und Mikrophagen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit zu phagozytieren, durch ihre Beweglichkeit und durch Bildung verschiedener Fermente aus. Es ist z.B. bekannt, daß im Inneren von Granolozyten proteolytische Fermente, Lysozyme, vorhanden sind. HIRSCH (69, 70) isolierte aus Granulozyten das Phagozytin. Granulozyten gehen im entzündeten Gewebe schnell zugrunde; ihre Reste werden von Monozyten phagozytiert. Die während des Zerfalls freiwerdenden Fermente spielen eine Rolle bei der Aktivierung der nachfolgenden spezifischen Reaktionen der Antikörperbildung. KÖHLER (84) wies darauf hin, daß Leukozyten phagozytiertes Virus transportieren, und folgerte daraus, daß es in den Leukozyten festgelegt ist, dort zunächst infektiös bleibt und vermutlich später seine Infektiosität verliert. Dem infektiösen, im Leukozyten festgelegten Virus mißt er eine bedeutende Rolle bei der

Immunisierung zu. GINSBERG (51) stellte fest, daß phagozytiertes Virus tagelang seine Infektiosität behält, woraus ebenso langanhaltende Antigenität gefolgert werden muß. Die neuerlichen Versuche von KÖHLER (83) zeigen ebenfalls, wie trotz Vorhandenseins neutralisierender Antikörper infektiöses Virus in den Leukozyten konserviert ist und einen für die Ausbildung der Immunität durch das RES mit seinen Plasmazellen notwendigen antigenen Reiz darstellt. Als Vorbedingung der Phagozytierbarkeit der Mikroorganismen gilt ihre Haftfähigkeit. Hierbei spielen elektrische und andere physikalische Oberflächenkräfte eine Rolle. Auch chemische Umsetzungen können Oberflächenpotentiale entstehen und verschwinden lassen. Die Möglichkeit der Phagozytose hängt aber auch von der Gewebebeschaffenheit im Sinne einer Oberflächenstrukturierung durch Fibrin ab (46). Eine besondere Bedeutung für die Phagozytose wird den Opsoninen beigemessen. Die genannten Vorgänge werden von einer veränderten Reaktion des Knochenmarks unterstützt; dort findet man Hyperplasie des granuloblastischen Gewebes mit Zunahme der Granulozyten und Plasmazellen (46). Die unmittelbare Auseinandersetzung des Mikroorganismus mit der lebenden Wirtszelle geschieht entweder intracellulär in den Makro- und Mikrophagen, oder sie ruft die Reaktion des über den ganzen Organismus verbreiteten Mesenchyms hervor, welches speziell für die Abwehr belebter und unbelebter Mikroorganismen eingerichtet ist. Es besteht aus Bindegewebe und RES. Die Aufgabe des RES liegt in der Aufnahme von Keimen und deren Bestandteilen aus Blut und Lymphe sowie in der Abgabe von Fermenten und Antikörpern, die in den Plasmazellen gebildet werden. Wichtige Organe des RES sind die Leber mit ihren Sternzellen, Milz, Knochenmark und Lymphknoten mit Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. Eine Sonderstellung nehmen histologisch, funktionell und klinisch die Tonsillarorgane des Rachenringes, die Appendix und die lymphatischen Plaques im Dünndarm ein. Ihre Funktion besteht in einer Filterwirkung

auf Blut und Lymphe (46). Im entzündeten Gewebe ist die Konzentration aktiver Polymere besonders groß, da die sauren pH-Werte dort zu einer verstärkten Wirksamkeit der Mukopolysaccharide führen (163, 164). Die Bindung der Proteine des Antigens an diese Polyelektrolyte wäre nach VOSS eine erste Abwehr, welche der passiven Resorption oder der aktiven Invasion - im Sinne der Resorptionsvirämie nach RAETTIG (137) - in Blut und Lymphsystem Schranken setzt. Die Komplexe aus Antigen und Polymer können phagozytiert werden zwecks Übermittlung an das Immunsystem oder bereits vorhandene Antikörper (163). Nur ein Teil der Keime, die an der Peripherie angreifen, wird durch Mukopolysaccharide gebunden. Der andere wird von Blut und Lymphe aufgenommen. In vivo wäre also eine vollständige Blockierung eines infektiösen Agens an der Grenze Haut und Schleimhäute möglich, vorausgesetzt, daß genügend aktive Polymere vorliegen. Natürliche Polymere mit Elektrolyteigenschaften sind vor allem saure Mukopolysaccharide in der Grundsubstanz des Bindegewebes (29). Eine große Rolle spielt das saure Mukopolysaccharid der Mastzellen, das Heparin. Es hat den stärksten Elektrolyteffekt der Mukopolysaccharide (163). Mit Ausnahme des Heparins, das in den Mastzellen entsteht, werden alle Mukopolysaccharide in den Fibroblasten des Bindegewebes gebildet. Der Organismus verfügt also über polyanionische (Mukopolysaccharid-Sulfate), polykationische (Polypeptide) und über spezifische Rezeptoren (Neuraminsäure), die in der Lage sind, in kürzester Zeit schädliche Agentien lokal zu fixieren und damit langsamere Abwehrleistungen zu entlasten. Während der Inkubationszeit ist der Erreger somit entweder im Bindegewebe oder an Zellen gebunden. Schon im Verlauf der ersten, klinisch noch nicht erkennbaren Verteilung des Erregers im Blut, vor der Aufnahme und weiterer Vermehrung im RES, erreichen die unspezifischen humoralen Abwehrmechanismen eine Bedeutung. Zu diesen werden die Serumbestandteile Opsonine, Properdin, Baktericidine und andere „Normalantikörper" gerechnet, welche mit Antigen-

Antikörperkomplexen reagieren oder Antigene in der Regel unter Mitwirkung von Komplementen unschädlich machen können. v. BEHRING (20) fand, daß das Serum des Menschen bakterizide Eigenschaften gegen bestimmte Keime besitzt. Die hierfür verantwortlich gemachten Stoffe tragen die Bezeichnung Bakterizidine. Sie sollen unabhängig vom Komplement wirksam sein. Der am besten meßbare Vertreter der unspezifischen humoralen Abwehr ist das von PILLEMER (112) 1954 entdeckte Properdin. Es reagiert nur in Verbindung mit Mg-Ionen und Komplement und ist ohne Stimulierung im Serum vorhanden. Die C_3-Komponente des Komplements wird bei der Reaktion des Properdins inaktiviert. Es erfolgt eine Fixierung des Properdins an die Oberfläche des Bakteriums, das später lysiert wird. Bei der Bakteriolyse soll Properdin nicht meßbar verbraucht werden, da es offenbar im Überschuß vorhanden ist. Die Inaktivierung des Newcastle-Disease-Virus vermindert dagegen Properdin (168, 51). Zwischen Serumproperdinspiegel und der Resistenz des Organismus oder seiner Empfänglichkeit gegenüber einer Infektion, Schock oder Röntgenstrahlen besteht nach PILLEMER eine Korrelation (113, 145, 77). Als bewiesen kann jedoch die Beziehung zwischen Properdingehalt des Serums bei verschiedenen Spezies und ihrer Infektionsresistenz gelten. Ratten sind sehr infektionsresistent; sie haben einen hohen Properdinspiegel und große bakterizide Aktivität ihres Serums. Meerschweinchen sind besonders empfindlich; ihr Properdinspiegel ist sehr niedrig, ebenso die bakterizide Aktivität ihres Serums (168).

2. Generalisationsstadium

Das Generalisationsstadium wird durch den Aufenthalt des Erregers im Blut gekennzeichnet, nachdem er sich in Lymphknoten und RES vermehren konnte. Für diese cyclische Bakteriämie oder Virämie ist charakteristisch, daß stets nur eine geringe Anzahl der Keime im Blut erscheint. Diese Zügelung wird nach HÖRING nicht auf die Anwesenheit der Antikörper im Blut zurückgeführt - sie sind in der Regel

zu diesem Zeitpunkt noch nicht im Blut vorhanden -,sondern geschieht vom Ort des Primäraffekts her. Dabei spielen auch zentralnervöse Einflüsse eine Rolle. In neuesten Untersuchungen weisen GORDIENKO u. Mitarb. (52) darauf hin, daß der Kontakt zwischen antikörperbildenden Zellen und Antigenen in vivo nicht der allein maßgebliche Faktor für die Produktion von Antikörpern sei. Eine Reihe anderer Mechanismen, unter denen das Nervensystem eine Hauptrolle spielt, sollen ebenfalls stimulierend auf die Antikörperfunktion wirken. Durch Antigenzufuhr werden die Hautrezeptoren erregt und leiten diesen Reiz, der für die Infektionsabwehr wichtig ist, fort. Die Experimente haben bewiesen, daß die Nervenerregung dosisabhängig ist,und Messungen der Agglutinin-Reaktionen und Schwankungen der Leukozyten bei entsprechenden Versuchsanordnungen sprechen für den angenommenen Reflexmechanismus. Während einer intrakutanen Wiederholungsimpfung mit S. typhi erscheint die Reaktion der sensiblen Nerven, gemessen an den Veränderungen des bioelektrischen Potentials in Amplitude und Frequenz, intensiver als bei nichtimmunisierten Tieren. Die Intensivierung ist erregerspezifisch; sie tritt nicht bei den mit Ruhrantigen revaccinierten Kontrollen auf. Aus weiteren Arbeiten geht hervor, daß nur Antigene vermögen, einen antikörperbildenden Reflex auszulösen.

ZHIGALINA (183) stimulierte durch elektrische Erregung des Vagus des Kaninchens verschiedene Antikörpersysteme sowie Leukozytenaktivität und -zahl.

Zu Beginn des Generalisationsstadiums, bevor die Antikörper spezifisch in das Krankheitsgeschehen eingreifen können, werden mindestens noch zwei andere unspezifische Abwehrmechanismen wirksam. Einmal ist es das bereits erwähnte Properdin, das sich sehr wahrscheinlich an der Zügelung der Blutüberschwemmung mit Erregern beteiligt; ein anderes ist das Interferon, das nach Virusinfektionen auftritt. Es wurde erstmals 1957 von ISAACS und LINDENMANN (91) beschrieben. Ausgehend von dem bis dahin ungeklärten Phänomen der Interferenz von Virusinfektionen (WAGNER (165)) konnten ISAACS und LINDENMANN (91) nachweisen, daß bei der

Virusvermehrung in der Wirtszelle von dieser ein Stoff gebildet und abgegeben wird, der auf das homologe Virus und auf andere Virusarten einen hemmenden Einfluß hat. Das Interferon stellt also einen weiteren Faktor der unspezifischen Infektionsabwehr dar. Die Bildung von Interferon erfolgt nach ISAACS (91) gleichzeitig mit dem Abfall des Virusgehaltes in Blut und Geweben lange Zeit vor Auftreten der spezifischen Antikörper.

Hier sei ein kurzer Hinweis auf die Phänomene der Interferenz, Promunität und Infektionsimmunität erlaubt. Diese Begriffe beschreiben einen Schutz des Organismus vor Superinfektionen, der noch vor dem Auftreten einer Krankheitsimmunität, also vor Abschluß des Generalisationsstadiums wirksam ist. Mit Einsetzen der Antikörper-Produktion, die in der Regel am Ende des Generalisationsstadiums beginnt, hat sich das Schwergewicht der Abwehr von den lokalen Entzündungsprozessen mit Makro- und Mikrophagen auf das lymphatische Gewebe mit Lymphozyten und Plasmazellen verschoben. Die antikörperbildende Funktion der Plasmazellen (43) wird von den Phagozyten ermöglicht, die die Mikroorganismen zu antigenwirksamen Strukturen abbauen und in Blut und Gewebsflüssigkeit ausscheiden. Die Zeit bis zur Funktionsfähigkeit der Antikörper hängt daher weitgehend von der Proliferationszeit der Plasmazellen und deren Lebensdauer ab. Vom Augenblick des Antigeneintritts bis zum Erscheinen der ersten Antikörper vergehen in der Regel 4 - 10 Tage. Danach erreichen sie schnell einen Höhepunkt, dessen Größe eine Beziehung zur Antigenmenge aufweist. Ist die Antigenkonzentration ungewöhnlich groß, dann ist diese Beziehung nicht zu finden. FELTON (45) untersuchte die Vorgänge und prägte den Begriff der Immunparalyse, die er als eine Bedingung definiert, die im Organismus hergestellt wird, nachdem ein Antigen in so großer Menge injiziert worden ist, daß jede weitere Gabe nicht mehr im Stande ist, aktive Immunität zu stimulieren. Die Immunparalyse tritt bei verschiedenen Spezies nach verschieden hohen Antigendosen auf. Wiederholte tägliche Injektionen erzielten ebenfalls Immunparalyse, wenn sie eine bestimmte Höhe erreichten. Mäuse mit Immunparalyse sind sehr empfänglich gegen-

über einer Pneumokokken-Infektion. Eine genaue Beschreibung des Titerverlaufs der Antikörper nach verschieden großen Dosen Antigen gibt GRAS (56) nach Experimenten am Tier bei wiederholten und anhaltend fortgesetzten Injektionen von Antigen.

Im Experiment konnte immer wieder festgestellt werden, daß die Infektionsanfälligkeit nicht mit dem Ak-Titer im Blut korreliert ist. Typhusrezidive treten ebenso bei Patienten mit hohem Antikörper-Titer auf. HENNEBERG wies im Affenversuch nach, daß hochimmunisierte Tiere auch dann noch gegenüber massiven Infektionen immun sind, wenn ihre Antikörper im strömenden Blut stark abgefallen sind (67). „Die im strömenden Blut nachweisbaren Antikörper zeigen also nicht den Grad der Immunität an, sondern das Vermögen des Organismus, Antikörper zu bilden, stellt einen Teil der Immunität vor." (68). In diesem Sinne kann auch der spezifischen negativen Phase, die nach Gabe hoher Antigenmengen beobachtet wird, bei geschwächter Abwehrlage des Organismus keine Bedeutung beigemessen werden. Hierüber ist später noch ausführlich zu sprechen. Zuweilen tritt eine sogenannte anamnestische Serumreaktion auf, wenn der Organismus sich schon früher mit einer Infektion auseinandergesetzt hat und eine homologe Zweitinfektion oder eine Impfung bzw. Wiederholungsimpfung erfolgt.

3. Organmanifestation

Mit der Abdrängung des Mikroorganismus aus dem Blut ist das Generalisationsstadium beendet. Der Ort, an welchem die Organmanifestation erfolgt, das heißt die Lokalisation des Erregers, ist durch dessen Organotropie bestimmt. Die Gewebsveränderungen werden durch die lokale Entzündung verursacht, wobei die schon erwähnten Mukopolysaccharide und die Phagozytose wieder eine Rolle spielen. Das Stadium der Organmanifestation unterscheidet sich nicht von der lokalen Infektion mit Untergang der Parenchymzellen. Am Ende des Organmanifestationsstadiums erfolgt die Aufräumungsarbeit des angerichteten Trümmerfeldes (HÖRING

(72)), und nach Ablauf dieses Stadiums hat der Organismus eine Krankheitsimmunität erworben. Schon vor Beginn der Generalisation ist der Organismus für eine Superinfektion unempfänglich. Diese Immunität besteht so lange, wie der Erreger noch nicht abgetötet ist, und wird als Infektionsimmunität bezeichnet. Im Unterschied dazu stellt die Krankheitsimmunität eine Empfänglichkeitslage dar, in der bei spezifischer Reinfektion die Summe der unspezifischen und nervös regulierten Reaktionen auftritt, die eine gleiche Krankheit verhindern (HÖRING).

4. Latenzstadium

Im Intracellularraum finden nicht nur Abwehrvorgänge statt; die Zelle ist infolge ihrer Empfänglichkeitslage auch dazu befähigt, bestimmte Erreger in ihr Inneres aufzunehmen und mit ihnen zusammen zu leben. HÖRING unterscheidet eine intracelluläre Endobiose in Epithelzellen, z.B. Malariaplasmodien in Leberparenchymzellen, und eine Endobiose in den Zellen des Mesenchyms, z.B. Fleckfieberrickettsien und Tuberkelbakterien im RES. Im Gegensatz dazu stehen die „Antibiosen", bei denen die Aufnahme des Erregers in die Zelle zum Untergang von Zelle oder Keim führt. Dazu ist die Phagozytose im Sinne METSCHNIKOFFS (99) zu nennen, wenn es sich um Mesenchymzellen oder die Organmanifestation der Pockenviren bei Parenchymzellen handelt. Bei allen Krankheiten mit cyclischer Generalisation finden sich die Erreger zeitweilig intracellulär und vermehren sich meist unter Zerstörung ihrer Wirtszelle. Nach einer bestimmten Zeitspanne wird jedoch die Vermehrung eingeschränkt, und es kann sich eine intracelluläre Endobiose entwickeln (HÖRING). Der Beginn der cyclischen Generalisation folgt der begrenzten Ausschwemmung der Erreger aus den Zellen bei Zellzerfall und starker Vermehrung. Die Beendigung trifft mit der Entstehung eines Gleichgewichtes zwischen Wirtszellen und Erreger zusammen. Zu diesem Zeitpunkt sind am Ort der Organmanifestation viele Zellen befallen. Dort führt der Befall jedoch zum Untergang der Wirtszelle mit akuter Entzündung und Abtötung der Erreger.

Das Gleichgewicht in den erregerbefallenen RES-Zellen überdauert die Organmanifestation verschieden lange in latenter Form. Nach HÖRING geht Latenz stets nur mit intracellulärer Endobiose einher, Manifestation dagegen vorwiegend mit extracellulärem Keimaufenthalt. Latenz ist ein statischer Vorgang, während die Manifestation eine Ausbreitung des Erregers zeigt. Für den Organismus bedeutet die Aufrechterhaltung einer quantitativ regulierten latenten Infektion einen Schutz. In einem Teil der Fälle ist die Aufrechterhaltung der latenten Symbiose jedoch mit Hilfe geringer Antikörpermengen in den Körperflüssigkeiten möglich, wobei die Antikörper nicht zur Abtötung des Erregers führen dürfen. Sie dienen nur zur Latenzerhaltung des intracellulären Gleichgewichts. Es ist beispielsweise bewiesen, daß bei Virusinfektionen, die zu den zuverlässigsten Immunitäten führen, zeitlebens neutralisierende Antikörper nachweisbar sind. Dabei ist es heute sehr wahrscheinlich, daß die lebenslange Immunität nach Überstehen einer cyclischen Infektionskrankheit dadurch entsteht, daß die mit den Jahren nachlassende Immunität durch wiederholte subklinische Kontakte des Erregers oder seines Antigens stimuliert wird. HÖRING ist der Auffassung, daß nach Ablauf der cyclischen Infektionskrankheiten Immunität mit intracellulärem Überleben einiger Erreger erreicht wird. Der Beweis für die lebenslängliche Persistenz einzelner Erreger im Sinne der intracellulären Endobiose HÖRINGS (72) ist aber erst für einige bakterielle Erkrankungen nachgewiesen, für andere, insbesondere die cyclischen Virusinfektionen, ist sie sehr unwahrscheinlich (RAETTIG (129)).

III. Stress und Allgemeines Adaptationssyndrom (AAS) als Belastung der Abwehrkraft des Organismus gegenüber Infektionen

Nachdem bisher der Physiologie der Abwehrvorgänge gegenüber Infektionen und Infektionskrankheiten die größere Aufmerksamkeit gewidmet wurde, soll nun im einzelnen unter-

sucht werden, wodurch der Ablauf dieser Abwehrvorgänge gestört oder die Abwehrkraft des Organismus gegen Infektionen vermindert werden kann und damit die Voraussetzung für die Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung geschaffen wird. Da als sicher gelten kann, daß die Schutzimpfung für die Funktion der Infektionsabwehr nicht nur als antigene Belastung sondern auch als Stressor Bedeutung erlangt, soll zunächst der Mechanismus der allgemeinen Adaptation nach Stress und dessen Beziehung zum System der Infektionsabwehr besprochen werden. SELYE (151-155), der den Begriff des Stress und des Allgemeinen Adaptationssyndroms geprägt und beschrieben hat, definiert: „Stress als einen Zustand, der sich in einem spezifischen Syndrom, dem Adaptationssyndrom, manifestiert, das sich aus allen unspezifisch verursachten Veränderungen innerhalb eines biologischen Systems zusammensetzt."

Diejenigen körperlichen Veränderungen, die im Organismus die gleichen Reaktionen auslösen, werden als Stress bezeichnet; gleichgültig, ob sie durch Hitze, Kälte, UV-Bestrahlung, Röntgenstrahlen, Intoxikationen durch organische und anorganische Gifte, schwere Muskeltätigkeit, O_2-Mangel, Blutverluste, psychische Insulte, Veränderungen der Um- und Innenwelt hervorgerufen werden. Die verschiedenen morphologischen, funktionellen und chemischen Veränderungen des Allgemeinen Adaptationssyndroms sind die Ausdrucksformen des Stress. Zu diesen messbaren Veränderungen gehört die Involution des thymolymphatischen Apparates, Eosinopenie, Vergrößerung der Nebennierenrinde mit erhöhter Bildung und Ausschüttung von Corticoiden und deren Abbaustufen. Im Zentrum des Syndroms steht die der Reizwirkung folgende Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen, das die Nebennierenrinde zu vermehrter Bildung und Abgabe von Hormonen veranlaßt. Die sezernierte Menge und die Art des Hormons sollen dabei von der Schwere und Dauer des Reizes abhängig sein. Bei länger anhaltenden Reizwirkungen erfolgt die Antwort des Organismus auf den Stress in drei Phasen, die als Alarmreaktion, Resistenzstadium und Erschöpfungsstadium bezeichnet werden. Bei

einer Ratte, die monatelang dem gleichen Kältereiz ausgesetzt war, zeigte sich nämlich, daß die NNR zuerst Sekretgranula ausschüttet; dieser Vorgang entspricht der Alarmreaktion; dann wird eine übernormal große Menge in der NNR gestaut als Zeichen für das Resistenzstadium, und schließlich werden im Erschöpfungsstadium die Granula wieder ausgeschüttet.

Die Hormone des Hypophysenvorderlappens, ACTH und STH sowie die prophlogistischen und antiphlogistischen Hormone der Nebennierenrinde werden von SELYE Adaptationshormone genannt. Zu prophlogistischen Hormonen zählt man die Mineralocorticoide; ihr wichtigster Vertreter ist das 11-Desoxycorticosteron. Cortison oder Hydrocortison stellt den Hauptvertreter der antiphlogistischen Glukocorticoide dar.

Normalerweise sezernieren die Nebennierenrinden hauptsächlich Desoxycorticosteron. Die Untersuchungen von KASS u.a. (79) bestätigten jedoch, daß nach langdauernder Stimulierung der Steroidbildung, wie es also der Situation nach Stressoreinwirkung entsprechen würde, Hydrocortison zum vorherrschend sezernierten Hormon wird. Gabe von ACTH rief bei Kaninchen ebenfalls eine Änderung der Natur der sezernierten Hormone der NNR hervor (80, 158).

Das ACTH des Hypophysenvorderlappens hat einen Hauptanteil an der Funktion des Allgemeinen Adaptationssyndroms. Hypophysektomierte Tiere zeigen nach Stressoreinwirkung keine Veränderungen, die für das Allgemeine Adaptationssyndrom charakteristisch wären, während Überdosierung von ACTH die Hauptveränderungen des Allgemeinen Adaptationssyndroms, wie Stimulierung der NNR, thymolymphatische Involution, Eosinopenie und Unterdrückung der entzündlichen Reaktionen hervorruft. STH, das als Antagonist des ACTH gilt und ebenfalls im Hypophysenvorderlappen gebildet wird, gleicht die Effekte des ACTH aus. Das Resultat hängt also von dem Verhältnis der beiden Hormone zueinander ab. Ausschüttung von STH und ACTH bewirkt die Bildung der prophlogistischen und antiphlogistischen Hormone der Nebennierenrinde. Ausschaltung der NNR zeigt das gleiche Ergebnis wie eine Hypophysektomie. Prophlogistische und antiphlogistische Hormone sind gleichmäßig

Antagonisten, und auch hier hängt das Ergebnis vom Verhältnis der sezernierten Hormone ab. Nach SELYE ist jedoch nicht objektiv bewiesen, ob STH jemals im Stress ausgeschüttet wurde. Wichtig im Sinne unserer Betrachtung ist aber, daß bei jeglichem Stress ACTH und damit Cortison oder Hydrocortison stark sezerniert wird und diejenigen Reaktionen des Organismus hervorruft, die sich auf die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen besonders ungünstig auswirken. SELYE selbst stellte bei Versuchen mit Ratten fest, daß die mit ACTH und Cortison behandelten Tiere hochempfindlich gegenüber Infektionen mit normalen Saprophyten sind. Diese wuchern im Organismus und bilden ausgedehnte Herde in der Pleura, der Lunge, Leber, Milz und Nieren. Gleichzeitig besteht Osteoporose, Atrophie der Haut und ausgesprochene Rückbildung des Bindegewebes im ganzen Körper. Normalerweise sind Ratten auch gegenüber dem Typus humanus des Tbc-Bazillus resistent. Vorbehandlung mit ACTH oder Cortison verringert die Widerstandskraft jedoch so, daß die Infektion bei den Ratten angeht und besonders in den Lungen charakteristische Knötchen bildet. Gleichzeitige Gaben von STH heben diese Wirkungen wieder auf. STH-Injektionen können sogar die Widerstandskraft der Maus gegenüber Tbc-Bazillus, für den sie empfänglich ist, erhöhen (149).

Der Mechanismus des Stress und des durch ihn ausgelösten Allgemeinen Adaptationssyndroms ist durch SELYE weitgehend aufgeklärt. Bis heute ist jedoch nicht bekannt, welcher Art der erste Vermittler der hormonellen Abwehr ist, durch den die Stressoren auf die Hypophyse wirken. Nach SELYE sind es vermutlich Nebenprodukte oder der Verlust eines wichtigen Blutfaktors, welche der Hypophyse die Erregung von dem betroffenen Körpergebiet übertragen und diese zur Sekretion veranlassen. Durch die übermäßige Bildung von ACTH wird der Reiz des Stress auf die Nebenniere übermittelt, die ihrerseits mit der erhöhten Ausschüttung antiphlogistischer Hormone antwortet. Es wurde gezeigt, daß der Ausschüttung von antiphlogistischen Hormonen beim AAS eine grundsätzliche Bedeutung zukommt. Durch Versuchsergebnisse konnte belegt werden, daß die ver-

mehrte Ausschüttung von Cortison nach Stress eine ganz erhebliche Senkung der Abwehrkraft des Organismus bewirkt. In der Literatur werden folgende Angriffspunkte des Cortisons in der spezifischen und unspezifischen Abwehr gegen Infektionen beschrieben (8, 107): Cortison verursacht Depression der Lymphozyten, die, wie schon mitgeteilt wurde, als Vorstufe der antikörperbildenden Plasmazellen in Frage kommen, und Verminderung der vorhandenen Plasmazellen. HAYASHIDA, der entsprechende Untersuchungen an Ratten durchführte, vermutet, daß unter dem Einfluß von ACTH und damit von Cortison auch eine verminderte Proteinsynthese resultiert. Er fand die Antikörpermenge verringert (61). Unter Cortisoneinfluß ist weiter eine Depression der Fibroblasten und Fibrozyten zu beobachten, die der Bildungsort der Mukopolysaccharide sind. Die Mukopolysaccharide werden, wie berichtet, für eine erste Abwehr eines infektiösen Agens verantwortlich gemacht (163). Depression der Mastzellen führt zur Verminderung von Heparin- und Histaminbildung, die als die wirksamsten Vertreter der Mukopolysaccharide gelten. Einen ähnlichen Einfluß hat die Hemmung der Chondroitinschwefelsäurebildung auf die sauren Mukopolysaccharide. Die Phagozytosetätigkeit bei Antigeneinwirkung wird durch die Depression der eosinophilen Granulozyten geschwächt. Cortisoneinfluß bewirkt ferner eine Kapillardichtung und damit Exsudationshemmung. Die Leukozyten fallen dadurch weitgehend als Mikrophagen aus. Außerdem sollen die phagozytierenden Eigenschaften des RES stark eingeschränkt sein (107).

Durch die Hemmung der zellulären Abwehrvorgänge wird die Invasion des Erregers gefördert und die Anfälligkeit vergrößert.

Mit der Darstellung dieser experimentell gesicherten Tatsachen soll gezeigt werden, welche gefährliche Bedeutung dem Stress bei der Abwehr von Mikroorganismen zukommt. Die Verringerung und Schwächung der bestehenden und die Hemmung der aktivierbaren spezifischen und unspezifischen Antikörper schafft eine Überlegenheit selbst

kleiner Antigendosen im normalerweise bestehenden Gleichgewicht zwischen Abwehrbereitschaft des Organismus und Titerhöhe bezw. Virulenz des Mikroorganismus. Eine Bewegung der Titer der 17-Ketosteroide im Urin nach Belastung des Organismus mit Antigen konnte ZIMMERMANN (180-182) beobachten. Er deutet die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin als Ausdruck der veränderten Hormonausschüttung in der Nebennierenrinde. Die Unruhe der Titer spricht ebenfalls für eine Mitbeteiligung der Hormone der Nebennierenrinde an den Abwehrvorgängen des Organismus.

1. Impfung als psychischer Stress

Wenn wir die Impfung als Ausgangspunkt der Betrachtung auf ihre den Organismus belastenden Eigenschaften untersuchen, dann erscheint eine Aufteilung nach drei verschiedenen Gesichtspunkten notwendig: Einmal wurde gezeigt, daß jede noch so geringe Beeinflussung des physiologischen Gleichgewichts des Organismus im Sinne SELYES als Stressor wirkt und den Mechanismus des Allgemeinen Adaptationssyndroms mit allen Konsequenzen für die Infektionsabwehr auslöst. Dies bedeutet, daß die psychische Belastung der Impfung, wie die Angst vor der Impfhandlung und dem Impfverlauf, Stressoreigenschaft besitzt und das Allgemeine Adaptationssyndrom in Gang setzt.

2. Impfung als Fremdkörperbelastung des Organismus im Sinne von Stress

Zum anderen stellt der Impfstoff eine reine Fremdkörperbelastung für den Organismus dar und wirkt deshalb ebenfalls im Sinne eines Stressors, der sich um so erheblicher auswirkt, je geringer die Abwehrkraft und je höher die Antigendosis ist und je plötzlicher das Antigen den Organismus trifft. Der Stress durch die Fremdkörperbelastung wird um so geringer sein, je mehr Antikörper verfügbar sind, die das Antigen schnell neutralisieren. Als Folge dieser beiden Stressmöglichkeiten im Rahmen der Schutzimpfung, durch Ausschüttung von Glukocorticoiden, wird die Abwehrkraft des Organismus gegenüber der dritten Komponente der Impfstoffwirkung, nämlich ihrer speziell

antigenen Eigenschaft vermindert.

IV. Antigen als Belastung des spezifischen und unspezifischen Abwehrsystems

1. Negative Phase

Der Stressoreigenschaft der Schutzimpfung durch psychische Belastung und die Fremdkörperwirkung des Impfstoffes steht die reine antigene Eigenschaft der im Impfstoff enthaltenen Mikroorganismen gegenüber, d.h. ihre Fähigkeit, den Organismus zur Bereitstellung, Bildung oder Aktivierung von speziell gegen Antigene gerichteten spezifischen und unspezifischen Abwehrkörpern herauszufordern. Bei normaler Abwehrlage eines Individuums befinden sich Abwehrfaktoren und Mikroorganismen, die aus der Umwelt in den Körper gelangen, ständig bestimmte Bezirke des Körpers besiedeln oder sich latent in ihm aufhalten, in einem Gleichgewicht. Darüber hinaus hat ein intakter, ungeschwächter Abwehrapparat die Möglichkeit, selbst größere Antigenmengen durch zusätzliche Aktivierung seiner spezifischen oder unspezifischen Abwehrmechanismen zu beherrschen. Eine Applikation von Antigen im Rahmen der Schutzimpfung bedeutet für die Abwehrkraft des Organismus eine Belastung, die sich bei bestimmter Dosis des Impfstoffes als messbare negative Phase äußert. Die Erscheinung einer „negativen Phase ist seit langem bekannt und experimentell bestätigt. Man versteht darunter eine mit serologischer oder hämatologischer Methodik nachweisbare kurzfristige Verminderung von spezifischen und unspezifischen Antikörpern nach Immunisierung." RAETTIG (140). BRIEGER und EHRLICH (27) entdeckten kurz vor der Jahrhundertwende in der Milch einer Ziege, die mit Tetanustoxin geimpft und dann reimmunisiert worden war, einen Antitoxinabfall. WRIGHT (178, 179) wies bald darauf experimentell nach, daß als Folge der Typhusschutzimpfung Opsonine und Bakteriotropine kurzfristig abnehmen. Seitdem sind vielfache weitere Beweise für die Existenz einer spezifischen und unspezifischen negativen Phase geliefert worden. Einige wesentliche Arbeiten jüngeren Datums sollen ausführlicher besprochen werden.

Im Tierversuch stellten RAETTIG und WÖLK (140) den kurzfristigen Abfall der Leukozyten nach Immunisierung dar. In verschiedenen Versuchsreihen, die mit wechselndem Impfstoff durchgeführt wurden, zeigte sich bei Mäusen ein eindeutiger Abfall der Gesamtleukozyten, an dem nur die Lymphozyten teilnehmen, während die Granulozyten eher eine Granulozytose erkennen lassen. Sowohl das Ausmaß der Lymphopenie als auch das der Granulozytose ist nach den verschiedenen Antigeninjektionen unterschiedlich groß. Ein Minimum der Lymphozytopenie wird zwischen der 5. - 12. Stunde nach Applikation erreicht. RAETTIG (140) bezeichnet diese Lymphopenie als negative Phase und betont deren Parallelität zur Infektionsanfälligkeit in früheren Untersuchungen. Es stellt sich die Frage, ob der Lymphozytenabfall stellvertretend für eine Verminderung der Abwehrkörper gewertet werden kann, da hinsichtlich der Abwehrfunktion der Lymphozyten keine genauen Ergebnisse vorliegen. Nach eingehender Prüfung des Schrifttums kommt RAETTIG zu der Auffassung, „daß die beobachtete Lymphopenie als eine zeitlich begrenzte Depression eines Abwehrfaktors zu deuten ist." Anläßlich der Besprechung der Stressorwirksamkeit der Impfung wurde nachdrücklich auf deren ungünstige Beeinflussung der Abwehrsituation hingewiesen. Die durch RAETTIG experimentell bestätigte Lymphopenie entspricht der Tatsache, daß der Cortisonausschüttung während des Stress immer eine Involution des thymolymphatischen Apparates folgt. DOUGHERTY u. WHITE (39) konnten die Lymphopenie als eine spezifische Reaktion auf ACTH darstellen,und die Werte ihrer Untersuchungsergebnisse stimmen zeitlich mit den Befunden von RAETTIG überein. Eine Lymphopenie nach Impfung ist deshalb auch als Ausdruck der Stressreaktion zu deuten. Stress ist jedoch nur eine mögliche Ursache für den Abfall spezifischer und unspezifischer Antikörper im Sinne der negativen Phase. Die Stärke der negativen Phase und ihre Dauer würde kaum mit der Antigenkonzentration variieren, wenn nicht auch die abwehrkörperverbrauchende Eigenschaft des Antigenmaterials eine entscheidende Rolle spielte. Die Darstellung der Einzelkurven zeigt eine differente Reaktion der Leukozyten der

der Versuchstiere auf gleiche Antigentiter. Diese Tatsache erlaubt den Schluß, daß die Abwehrsituation der einzelnen Individuen verschieden stark belastbar ist. Ein Organismus, der auf gleiche Titerhöhe ohne messbare negative Phase reagiert, hat offenbar eine besonders gefestigte Abwehrkraft, während der auffallend große Ausschlag der negativen Phase eines anderen Tieres auf dessen geschwächte Abwehr hinweist. Außerdem lassen die Versuche mit Breslau-Impfstoff erkennen, daß die Stärke der negativen Phase der Lymphozyten ebenfalls von der Konzentration des Impfstoffs abhängt. Sie war erheblich bei einem nur 1:4 verdünnten Impfmaterial. In einer weiteren Arbeit bestätigt RAETTIG (138) erneut die negative Phase spezifischer und unspezifischer Antikörper nach Wiederholungsimpfung. Er führte die Untersuchungen an Kaninchen durch, die mit S. typhi murium- oder T_3-Phagen vorimmunisiert waren. Für Vorimmunisierung und Reimmunisierung wurde eine Antigenkonzentration verwendet, die erfahrungsgemäß für eine gute Immunisierung notwendig ist. Die Einzelkurven zeigen deutlich, daß es schon 30 Minuten nach der Wiederholungsimpfung mit S. typhi murium zum Abfall der Agglutinintiter kommen kann und daß erst nach Tagen die Antikörper des strömenden Blutes ihre Ausgangswerte wieder erreichen oder übersteigen. Die Einzelkurven der Virusantigen-Reimmunisierung verlaufen sehr unterschiedlich und unruhig. Dieser Befund läßt sich mit den Schwankungen in der Reaktionsbereitschaft des antikörperbildenden Systems der einzelnen Individuen erklären. Der Gesamtverlauf der Kurven zeigt jedoch deutlich negative Tendenz. Nach etwa drei Tagen hat sich der Antikörpergehalt im Blut wieder auf die Höhe der Ausgangswerte eingestellt oder liegt höher als diese. Aus dem Schrifttum konnte neben dem Nachweis einer negativen Phase antitoxischer, virusneutralisierender, komplementbindender, hämagglutinationshemmender und präzipitierender Antikörper auch der der unspezifischen Antikörper, die RAETTIG als reaktive Serumsubstanzen bezeichnet, erbracht werden. Hierbei wären die Opsonine, die Bactericidine und das Properdin zu nennen. WRIGHT (179) findet im

Zusammenhang mit jeder Immunisierung eine negative Phase der baktericiden Eigenschaften des Serums, der eine positive Phase folgt. Sofort nach Typhusimpfung erscheint eine Verminderung der baktericiden Fähigkeit des Blutes und ein korrespondierender Anstieg der Empfänglichkeit für Typhusinfektion. Dieser negativen Phase erhöhter Anfälligkeit folgt eine Periode gesteigerter bakterieider Aktivität und größerer Resistenz. Ist die Dosis des Typhusimpfstoffes so groß, daß schwere konstitutionelle Symptome auftreten, dann wird ebenfalls eine negative Phase beobachtet, die in diesem Fall aber nicht von einer positiven Phase gefolgt wird. Drittens stellt WRIGHT fest, daß eine stark reduzierte Dosis, die keine konstitutionellen Veränderungen bedingt, nach etwa 24 Stunden nur eine positive Phase bewirkt. PILLEMER (113) untersuchte die Reaktion des Properdinspiegels auf Zymosaninjektion. Innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach intravenöser Injektion von Zymosan in Mäuse fiel der Properdinspiegel des Blutes steil ab, um nach 2 bis 24 Stunden über 300 % anzusteigen. Große Dosen Zymosan verursachten einen größeren Abfall des Properdintiters als die beschriebenen kleinen Mengen. Erst nach 6 bis 10 Tagen wurden 75 % des normalen Spiegels wieder erreicht. Die Dosisabhängigkeit von Dauer und Größe der negativen Phase findet damit eine weitere Bestätigung.

Die Analyse des Schrifttums läßt erkennen, daß spezifische und unspezifische negative Phase nach wichtigen Gesichtspunkten zu unterscheiden sind.

Trifft ein Antigenreiz in Form der Schutzimpfung einen Organismus zum ersten Mal, so kann dieser nicht mit einer spezifischen negativen Phase reagieren, da spezifische Antikörper für dieses Impfantigen oft noch nicht gebildet wurden. Bei einem ersten Antigenreiz ist eine negative Phase der unspezifischen Serumbestandteile, der Bactericidine, Opsonine und des Properdins zu erwarten. Nach einer Wiederholungsimpfung oder, wenn natürlich entstandene Antikörper vorhanden sind, wie bei Poliomyelitis oder Influenza, kann eine spezifische negative Phase auftreten. Die spezifische negative Phase wird früher - oft schon nach Minuten - beobachtet als die unspezifische

negative Phase der reaktiven Serumsubstanzen, die außerdem über mehrere Tage wirksam sein kann. Die negative Phase der spezifischen Antikörper wird normalerweise durch die anamnestische Serumreaktion kompensiert. Ob eine Kompensation gelingt, hängt von der Titerhöhe des Antigens im Impfstoff ab, die für die Stärke der negativen Phase verantwortlich ist und von der Reaktionsbereitschaft des antikörperbildenden Systems, die die Stärke der anamnestischen Reaktion bedingt, während sie selbst von der natürlichen oder künstlichen Vorimmunisierung abhängig ist. Die unspezifische negative Phase nach Wiederholungsimpfung ist schwächer als nach Erstimmunisierung, wie experimentelle Befunde beweisen (138); sie wird in der Regel durch die Promunität kompensiert. Die Dauer von spezifischer und unspezifischer negativer Phase steht in Zusammenhang mit der Dosis des zugeführten Antigens. In diesem Sinne kann die von FELTON (45) beschriebene und schon zitierte Immunparalyse als „Extremfall" der negativen Phase gelten. (RAETTIG). Übereinstimmend geht aus dem Schrifttum hervor, daß der spezifischen negativen Phase im Gegensatz zur negativen Phase der reaktiven Serumsubstanz bei der Erhöhung der Infektanfälligkeit keine Bedeutung zukommt. Epidemiologische Erfahrungen bestätigen jedoch, daß die negative Phase spezifischer Antikörper schaden kann, wenn diese bei einer Virämie nach Impfung Bedeutung erlangen. Die epidemiologisch erwiesene Provokationswirkung von Erstimpfungen spricht dafür, daß die negative Phase der reaktiven Serumsubstanzen ursächlich mit erhöhter Empfänglichkeit bezw. stark verminderter Abwehrlage zusammenhängt. (88). Einen wichtigen Beitrag zu dieser Frage lieferten WASSERMANN und SOMMERFELD (166). Gelegentlich der Prüfung der Wirksamkeit der Cholera- und Typhusschutzimpfung diskutierten sie die Möglichkeit, den angeborenen Gehalt an bactericiden Schutzstoffen im lebenden Organismus herabzusetzen. In erster Linie wird der Einfluß einer andersartigen Infektion genannt. Schon früher hatte WASSERMANN gezeigt, daß eine gleichzeitige zweite Infektion die Resistenz eines Tieres so herabsetzen kann, daß der Organismus

für Infektionen empfänglich wird, gegen die seine Art sonst unempfänglich ist. Wässrige Extrakte aus Bakterien sollen die gleiche Wirkung wie die beschriebene Infektion haben. Eine Injektion lebender Erreger wurde 20 bis 24 Stunden später von einer Infektion mit Choleravibrionen gefolgt, die auf eine geschwächte Abwehr traf und manifest werden konnte. Für den Mechanismus dieser Vorgänge vermutet WASSERMANN, daß es sich dabei um Bindung und Aufbrauch der von Natur aus vorhandenen Schutzstoffe durch die Bakterien oder ihre Leibesstoffe handelt, so wie wir es in der negativen Phase dargestellt finden, und daß deshalb eine nachfolgende Infektion auf einen verringerten Bestand trifft und manifest werden kann. Diese Minderung wird als vorübergehend beschrieben, da der gesunde Organismus schnell die gebundenen Substanzen zu ersetzen vermag. ROWLEY (148) applizierte Mäusen intraperitoneal B. coli-Zellwandmaterial und infizierte diese nach einer Stunde mit verschiedenen B. coli-Stämmen. Die mit Zellwandmaterial vorbehandelten Mäuse waren zu diesem Zeitpunkt sehr viel empfänglicher für die nachfolgende Infektion als die nicht vorbehandelten Kontrollen. Die resistenzvermindernde Eigenschaft der negativen Phase der unspezifischen Antikörper wird durch diese Experimente gezeigt; zumal ROWLEY in dieser Arbeit die Wirkung der Zweitinjektion gegenüberstellt, die 24 oder 48 Stunden nach Vorbehandlung mit Bakterienzwellwandmaterial erfolgt und auf eine deutlich gesteigerte Abwehrbereitschaft im Sinne der noch zu besprechenden Promunität trifft. Nach Vorbehandlung mit S. typhi murium, K. pneumoniae u.a. konnten gleiche Ergebnisse erzielt werden. Zur Bestätigung dieser Befunde und zur Aufklärung des Mechanismus der Resistenzverminderung oder -steigerung wurde die baktericide Aktivität des Serums von Tieren geprüft, die mit bakteriellen Extrakten infiziert worden waren. Das Serum der unbehandelten Meerschweinchen war in der Lage, 1 000 Zellen/ ml von B. coli zu zerstören. Eine Stunde nach Injektion von B. coli-Zellwandmaterial konnte am Serum eines anderen Tieres keine baktericide Aktivität festgestellt werden, während die

Blutentnahme 24 Stunden nach Erstinjektion wieder bakterizide Eigenschaft erkennen läßt. Nach den genannten Befunden ist ROWLEY der Überzeugung, daß die Veränderungen in der baktericiden Wirksamkeit des Serums die Ursache für die Schwankungen in der Empfänglichkeit der Individuen sind. Eine Komponente der baktericiden Aktivität des Serums ist nach ROWLEY im Properdin zu sehen. Drei Mäuse, die er mit Properdin vorbehandelt hatte, überlebten nämlich eine sofort folgende Infektion mit B. coli, während die Kontrollen starben (147). Außerdem ist es eine Tatsache, daß Rattenserum, welches reich an Properdin ist, Mäuse vor einer B. coli-Infektion schützt. Eine Arbeit von LANDY und PILLEMER (88) zeigt, daß nach Injektion von bakteriellen Lipopolysacchariden sich bei Mäusen sehr schnell eine Resistenz gegenüber gramnegativen Antigenen entwickelt. Die Stärke dieser Reaktion ist aber abhängig von der Quantität und dem Zeitpunkt der Applikation. Mit Zunahme der Zeitspanne zwischen Injektion von Lipopolysaccharid von S. typhi und Zweitinjektion von K. pneumoniae steigt auch die Prozentzahl der überlebenden Tiere an. Nach drei Stunden, also etwa zum Zeitpunkt der Wirksamkeit der negativen Phase, überleben nur 20 %, nach 72 Stunden sind es 100 %. Außerdem hängt der Schutzerfolg von der erstinjizierten Dosis ab. Bei hoher Antigenmenge sind nach 72 Stunden 100 % der Tiere geschützt, kleine Antigengaben gewähren nach 72 Stunden keinen Schutz mehr. Hauptaugenmerk legten die Untersucher auf die Reaktionen des Properdinspiegels bei diesen Experimenten. Der Properdinspiegel steigt mit der Ausbildung der Resistenz gegenüber Zweitinfektion; in den meisten Fällen über 50 % der Norm. Kurz nach Erstinjektion - bis zu 12 Stunden - wird jedoch ein Abfall festgestellt, der einer negativen Phase des Properdins entsprechen würde. Es wird betont, daß an der Resistenzverminderung oder -erhöhung die Abwehrfaktoren des Organismus beteiligt sind, zu welchen man das Properdin zählen muß. Daß es in der Regel trotz der Erscheinungen der negativen Phase nicht zur Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung kommt, liegt

daran, daß zur gleichen Zeit die Promunität als Schnellschutz einsetzt und mit der negativen Phase der unspezifischen Antikörper konkurriert und diese kompensiert. Zu einem klinischen Schaden führt nur ein Mißverhältnis der konkurrierenden Reaktionen.

2. Schnellschutzphänomene

Der Antigenreiz, hervorgerufen durch die Schutzimpfung, führt neben seinem Vermögen, eine negative Phase der Abwehrkräfte hervorzurufen, außerdem zu einer dem Stressmechanismus und der negativen Phase entgegengerichteten Reaktion des Abwehrapparates. Hier sprechen wir von Promunität. Synonyma sind die Begriffe Depressionsimmunität, Schnellschutz und 1. Phase der Vegetativen Gesamtumschaltung (s. dort). BRANDIS (24) bezeichnet als Promunität die Tatsache, daß gewisse Zeit nach Erstinjektion durch spezifische und unspezifische Agentien die Abwehrlage des Organismus so verändert wird, daß selbst normalerweise tödliche Antigendosen oder Infektionen nicht zum Tode des Makroorganismus führen. In eigenen Experimenten konnte BRANDIS feststellen, daß bei Mäusen durch Vorimpfung nicht tödlicher Dosen von S. derby, B. coli und anderen Antigenen schon nach 24 Stunden ein Schutz gegen eine für die Kontrolltiere zum Tode führende Intoxikation mit S. derby bewirkt werden kann. Dieser Schutz ist auch durch Injektion von TAB-Impfstoff, Milch, Pepton und andere Agentien zu erzielen. Intraperitoneale Impfungen von S. typhi murium- oder S. reading-Bakterien stimulieren eine Resistenz gegen eine 24 Stunden später einsetzende Endotoxinvergiftung. Nach BRANDIS (24) ist es möglich, Versuchstiere gegen eine tödliche Infektion zu schützen, wenn die Tiere 24 Stunden bis längstens 6 Tage vorher mit nicht tödlicher Dosis des homologen Stammes geimpft werden oder wenn zur Vorbehandlung abgetötete Erreger oder heterologe Bakterien verwendet werden. Diese Schutzwirkung ist also nicht spezifisch und wird als Promunität bezeichnet. KOLLE und PRIGGE (85) weisen darauf hin, daß es sich bei den Beobachtungen MORGEN-

ROTHs (103), die er „Depressionsimmunität" nannte, um eine unspezifische Steigerung der natürlichen Abwehrkräfte des Organismus im Sinne der Promunität handelt, nicht aber, wie in der Bezeichnung Depressionsimmunität zum Ausdruck kommt, um eine Abschwächung der Virulenz des Antigens der Zweitinjektion. ISAEFF (110, 76) löst durch Choleravibrionen-Injektion eine Leukozytose im Peritoneum von Meerschweinchen aus. Außerdem konnte er bei Choleravibrionen-Infektion in dem Bauchraum eines Meerschweinchens eine stärker ausgeprägte Phagozytose feststellen. LANDY (87) rief bei Mäusen mit Lipopolysacchariden, die von verschiedenen gramnegativen Bakterien gewonnen wurden, eine frühzeitige unspezifische Immunität gegenüber S. typhi hervor. Gruppen von Mäusen wurden mit Injektionen von Lipopolysacchariden behandelt, und nach verschieden langen Zeiträumen erfolgte die Infektion mit S. typhi. Eine Stunde nach der ersten Injektion sind die Mäuse voll empfänglich für die S. typhi-Infektion. Nach drei Stunden zeigt sich ein signifikanter Schutz, der größer wird und nach 24 Stunden vollständig ist. 120 Stunden später besteht wieder vollständige Empfänglichkeit. LANDY unterstreicht erneut die mögliche Beziehung zwischen anwachsender Resistenz im Sinne der Promunität und steigenden Properdintitern. In einer Arbeit von LANDY und PILLEMER (88), die im Rahmen der Besprechung der negativen Phase schon zitiert wurde, wird gezeigt, welchen Anteil das Properdinsystem an der unspezifischen Erhöhung der Abwehrlage besitzt. Die Injektion von bakteriellen Lipopolysacchariden ruft sehr schnell einen Schutz gegenüber grampositiven Infektionen hervor. Der Serumproperdintiter fällt zunächst analog der Empfänglichkeitssteigerung bis zu 12 Stunden nach Applikation hoher Dosen Lipopolysaccharids ab. Der nachfolgende Anstieg des Properdins erfolgt später als das Wachstum der Resistenz, gemessen an der Zahl der überlebenden Tiere, erreicht einen Titer, der 50 % höher als die Norm liegt, und bleibt 5 Tage bestehen. Geringe Dosen von Lipopolysaccharid erzeugen keine Veränderung des Properdinspiegels im Sinne eines Anstieges oder Abfalls. Diese Beobachtung kann

mit der Tatsache in Zusammenhang gesehen werden, daß bei niedrigen Antigendosen kaum ein Schutz gegen nachfolgende Infektion, die während der Promunitatsphase den Organismus trifft, besteht. HOWARD (73) prüfte die Aktivität des RES nach Gabe von nicht radioaktivem Lipopolysaccharid. Die Injektion von radioaktivem Lipopolysaccharid 48 Stunden später zeigte die gesteigerte Aktivität des RES an. Die daraus resultierende erhöhte Widerstandsfähigkeit war mit einem Anwachsen der Zahl der aktiven Makrophagen in Leber und Milz verbunden. Betrug der Abstand zwischen den Injektionen von nicht radioaktiven und radioaktiven Lipopolysacchariden nur 30 min, so war erhöhte Resistenz mit verminderter RES-Aktivität gekoppelt.

Zusammenfassend läßt sich an Hand dieser Ergebnisse und der von BRANDIS (24) diskutierten einschlägigen Literatur sagen, daß die Erscheinung der Promunität auf einer zeitlich begrenzten Steigerung der physiologischen Abwehrfunktion des Organismus beruht, wobei der Phagozytose, der Entzündung und dem Mechanismus des Properdinsystems eine entscheidende Funktion zukommt. Es ist nicht geklärt, welche anderen physiologischen Vorgänge außerhalb der eben besprochenen Faktoren an dem Phänomen der Promunität beteiligt sind. Der Einfluß einer veränderten Stoffwechsellage nach Antigenreiz, die Erhöhung der Körpertemperatur nach Erstinfektion könnten für den folgenden Mikroorganismus Wachstumsschwierigkeiten verursachen. Hinzu kommen die nervösen Veränderungen während der Auseinandersetzung mit dem Erstantigen, die noch ausführlich besprochen werden.

BRANDIS unterscheidet zwischen Infektionsimmunität (auch Prémunition n. SERGENT (156, 157)) und Promunität und stellt diese Vorgänge der Interferenz bei Virusinfektionen gegenüber. Allen Vorgängen ist die Ausbildung eines Schutzes gegen Superinfektionen gemeinsam. Die Promunität setzt schneller ein und ist von kürzerer Dauer. Sie ist vollkommen unspezifisch. Die Infektionsimmunität kann als eine Vorstufe der Immunität, wie sie bei cyclischen Infektionen erreicht wird, aufgefaßt werden. Hierbei spielen

nach BRANDIS zweifellos spezifische Reaktionen eine Rolle. Das Interferenzphänomen bei Virusinfektionen bezeichnet einen schnell einsetzenden Schutz vor Zweitinfektion durch Virus. Es ist bei verschiedenen Virusarten festzustellen, tritt aber nicht in jedem Falle auf. Die Dauer ist begrenzt. SCHLESINGER (150) betont: „... das Zustandekommen der Promunität hängt von dem Zustand des Makroorganismus und der Funktion seiner Abwehreinrichtungen ab. Für die Entstehung der Interferenz ist das Virus selbst von entscheidender Bedeutung."

3. Vegetative Gesamtumschaltung

Schon 1933 bezeichnete HOFF (71) die „Vegetative Gesamtumschaltung als die Gesamtheit der unspezifischen Abwehrvorgänge, die von zentral-nervösen Einrichtungen des Zwischenhirns gesteuert werden unter Mitwirkung der vegetativen Nerven des Vagus und Sympathikus". HOFF unterscheidet eine erste sympathikotone Phase und eine darauffolgende parasympathikotone Phase. Die unspezifischen Reize vermögen diese gesetzmäßigen Reaktionen des Organismus auszulösen, die Folge ist eine immer zweiphasige Antwort zahlreicher vegetativer Einzelvorgänge. Der ersten sympathischen Reaktion kann eine kurzfristige parasympathische Reaktion mit Leukozytenabfall, Temperatur und Blutzuckerabfall vorausgehen. Diese ist abhängig von der Dosis der injizierten Mikroorganismen bezw. von der Schwere und Dauer des einwirkenden Reizes. Die Auslösung der vegetativen Gesamtumschaltung erfolgt vollkommen unspezifisch, wie die zahlreichen angestellten Experimente beweisen. Füllung der Hirnventrikel mit Luft sowie Applikation von Antigenmaterial rufen im Prinzip die gleichen Reaktionen hervor. Die vegetative Gesamtumschaltung kann primär vom Zwischenhirn bewirkt werden, das gleichzeitig über das vegetative Nervensystem, d.h. Vagus und Sympathikus, über das System Hypophyse-Nebennierenrinde und durch Änderungen der Körperwärme durch physikalische Maßnahmen stimuliert wird. Auch psychische Einflüsse - sowohl Affekte wie Angst u. Wut als auch plötzliche Willensanstrengung kön-

nen die vegetative Gesamtumschaltung auslösen. HOFF: „Man darf vielleicht annehmen, daß die vegetative Gesamtumschaltung an sich für die Überwindung von Infektionen ausgebildet ist, d-aß die gleichen Reaktionen aber, ohne für diesen Zweck verwertbar zu sein, auch sonst oft ausgelöst werden".

Der Zusammenhang der vegetativen Gesamtumschaltung mit immunbiologischen Vorgängen ist durch BIELING (22) gezeigt worden, der die Erscheinung der Promunität mit der sympathikotonen 1. Phase der vegetativen Gesamtumschaltung gleichsetzt. HOFF (71): „Das würde bedeuten, daß der ersten Phase der vegetativen Gesamtumschaltung eine Steigerung der unspezifischen Resistenz zuzuordnen ist, daß in dieser Phase der Schutz der Promunität entsteht, während die zweite Phase Beziehungen zu spezifischen Immunvorgängen hat." BELAK (9-11, 13-17) und BELAK und GORECZKY (12, 18, 19) kommen in diesem Zusammenhang zu der Ansicht, daß die Tonuslage des vegetativen Nervensystems bei der Einverleibung des Antigens maßgebend für die Immunitätsbildung ist. BELAK injizierte gleichzeitig mit Antigenen vegetative Gifte, die eine Tonusveränderung hervorriefen. Die Untersuchungen mit Typhusbakterien zeigten, daß die unspezifischen Abwehrfaktoren dem fördernden Einfluß des Sympathikus unterliegen, die spezifischen Antikörper dem des Parasympathikus. Verstärkung des Parasympathikotonus wurde mit Pilokarpin hergestellt. Es resultierte eine zwei- bis fünffache Steigerung der Paratyphus-Agglutininbildung. Eine dauernde Sympathikussteigerung mit Thyroxin hat eine deutliche Verminderung der Agglutininbildung zur Folge. Die unspezifischen Abwehrkörper verhalten sich umgekehrt. HEILIG und HOFF (63) stellten fest, daß nach Kältereiz die Tätigkeit der Leukozyten verstärkt wird, und ILLENYI und LUDANY (93, 75) fanden nach direkter Reizung der vegetativen Nerven des Splanchnikus eine Erhöhung der Komplementtiter.

Die Vorgänge der vegetativen Gesamtumschaltung bieten einen zusammenfassenden Überblick der Verhältnisse nach Antigenzufuhr. Der sachliche Zusammenhang der Abläufe der vegetativen Gesamtumschaltung mit der Erscheinung des

Allgemeinen Adaptationssyndroms nach Stress von SELYE (152) wird von HOFF (71) unterstrichen. Beiden Betrachtungsweisen liegt ein dreiphasiges Phänomen zugrunde. Während bei SELYE hinsichtlich der Infektionsabwehr das Hauptaugenmerk auf die die Resistenz vermindernde Cortisonausschüttung gelegt wird, liegt die Betonung bei der vegetativen Gesamtumschaltung auf der die Resistenz erhöhenden sympathikotonen 1. Phase. Die genaue Aufgliederung der Phänomene zeigt, daß die von HOFF (71) weniger unterstrichene parasympathikotone Vorphase mit Leukozytenabfall wahrscheinlich der Schockphase SELYEs, die durch vermehrte Cortisonausschüttung gekennzeichnet ist, entspricht. Als Ausdruck dieser beiden Vorgänge im immunbiologischen Bereich ist dann die negative Phase der unspezifischen Abwehrkörper zu verstehen. Hierbei darf aber nicht übersehen werden, daß auch die speziell antigene Wirkung des Impfstoffes im Sinne der Verminderung der unspezifischen Abwehrstoffe durch Aufbrauch oder Neutralisation in der negativen Phase einen Ausdruck findet.

Am Phänomen der vegetativen Gesamtumschaltung wird besonders deutlich, welche Reaktionsweisen dem Organismus möglich sind und wie eng die einzelnen Vorgänge miteinander in Beziehung stehen oder konkurrieren können. Die sofortige Reaktion auf eine Antigengabe drückt sich in einer Verminderung der Abwehrstoffe aus und schafft eine gefährliche Situation für den Makroorganismus, die noch durch aufbrauchende und neutralisierende Eigenschaft des Antigens verstärkt wird. Es handelt sich hier um die parasympathikotone Vorphase oder negative Phase der unspezifischen Abwehrstoffe. Gleichzeitig oder unmittelbar folgend wird durch gegenläufige Vorgänge der Versuch einer Kompensation im Sinne der Resistenzsteigerung durch Erhöhung der Abwehrlage unternommen. Diese Reaktionen sind Ausdruck der 1. Phase der vegetativen Gesamtumschaltung oder der Promunität. Ihr Erfolg hängt jedoch einerseits vom Zustand der Resistenzlage des Makroorganismus ab, die durch mannigfältige Einflüsse unabhängig von der Schutzimpfung geschwächt sein kann, und andererseits von Größe und Dauer der negativen Phase, die von

der Antigenität und Dosis des Impfstoffes beeinflußt ist. Ein Mißverhältnis dieser miteinander konkurrierenden Faktoren kann für den Mikroorganismus günstige Bedingungen liefern und eine ernste Gefahr für das Individuum im Sinne der Provokation darstellen.

V. Belastung der Abwehrkraft des Organismus unabhängig von der Schutzimpfung

1, durch einen Stress, der der Impfung oder Impfreaktion vorangeht oder parallel auftritt.

Nicht unmittelbar mit der Schutzimpfung in Zusammenhang stehende Faktoren, die zeitlich aber eine Beziehung zum Impfgeschehen aufweisen, können die Abwehrlage d es Organismus in ihrer Eigenschaft als Stressoren beeinträchtigen. Daß die vielfältigsten Einflüsse endogener und exogener Natur das Allgemeine Adaptationssyndrom nach Stress auszulösen vermögen, wurde schon gezeigt. So sind psychische Affektionen wie Angst, Trauer, Haß und Aufregung geeignet, die Reaktionslage des Organismus nicht nur auf hormonalem Wege, sondern auch im Sinne der vegetativen Gesamtumschaltung mit negativer Vorphase zu verändern. Es resultiert eine erheblich geschwächte Abwehrsituation, auf die die Impfung trifft. Rein körperliche Anstrengung oder Überanstrengung bei sportlichen Leistungen oder schwerer Arbeit wirken sich in gleicher Weise aus. Besonders viele Autoren untersuchten die Schädigung der Infektionsabwehr durch Strahleneinwirkung. Sehr hohe und mittlere Strahlendosen wirken sich unterschiedlich auf den Organismus aus. Für die Röntgenbestrahlung des Menschen kommen unter normalen Verhältnissen nur mittlere, selten hohe Dosen in Betracht.

Etwa eine Woche nach Einwirkung von Röntgenstrahlen soll die baktericide Eigenschaft des Rattenserums stark reduziert sein (96). Beim Serum der Maus tritt diese Erscheinung schon früher auf (86). PILLEMER konnte feststellen, daß mit der verminderten Bakterizidität des Serums auch der Gehalt an Properdin zeitweilig abnimmt (111). Die Fähigkeit der poly-

morphkernigen Leukozyten zu phagozytieren, zu wandern und Bakterien zu zerstören, kann eine Woche nach Bestrahlung kaum noch festgestellt werden (174). Die Zellen des RES sind in ihrem histologischen Erscheinungsbild durch Strahleneinwirkung nicht wesentlich verändert, in ihrer Funktion aber eingeschränkt, möglicherweise durch den Verlust der Fähigkeit, phagozytierte Partikel zu verdauen (38, 105, 106). Wichtig ist der experimentelle Befund, daß die Strahlen auch direkt die Nebennieren beeinflussen, indem sie eine merkliche Vergrößerung und eine vermehrte Absonderung von Corticosteroiden verursachen (26).

Die Bildung von Antikörpern kann verhindert werden, wenn die Strahlen den Organismus vor der Antigenapplikation treffen (49).

2. durch andere Einflüsse und Bedingungen, die die spezifische und unspezifische Abwehrkraft senken.

Unabhängig von den verschiedenen beschriebenen Stressmöglichkeiten kann die Abwehr des Individuums durch andere Faktoren und Bedingungen ungünstig beeinflußt werden. Die Veränderungen der individuellen Resistenzlage im Laufe des Altersprozesses wurde schon untersucht. Auch Konstitution und Ernährungsweise spielen eine wichtige Rolle, wie die folgenden Ergebnisse zeigen.

K o n s t i t u t i o n

GERFELDT (48) untersuchte jüngst die Abhängigkeit der Infektionsanfälligkeit von bestimmten konstitutionellen Reaktionstypen. Ihm standen die Ergebnisse eines zehnjährigen Beobachtungszeitraumes der Infektionskrankheiten in Nordrhein-Westfalen zur Verfügung. GERFELDT konnte feststellen, daß eurysome Konstitutionstypen schnell und heftig auf bereits kleinste Reize reagieren. Bei Leptosomen findet er eine langsame, mäßige Reaktion, sie sind gegen chronische Reize besonders widerstandsfähig. Jedoch werden Leptosome dreimal häufiger von Lungentuberkulose gefährdet als die Breit- und Rundwüchsigen. In diesem Zusammenhang weist GERFELDT auch auf die Beziehung von lymphatischer Ab-

wehr, Exposition im Milieu, Schutz und Förderungshygiene und Infektionsanfälligkeit hin. Konstitutionelle Erkrankungen wie die exsudative Diathese, der Status lymphaticus, Morbus Basedow, Morbus Addison und Morbus Cushing verlaufen mit einer erhöhten Infektionsbereitschaft, d.h. mit einer deutlich verminderten Resistenz der Erkrankten. FEER (44) beschreibt den Status lymphaticus oder Lymphatismus mit einer ausgedehnten Schwellung des lymphatischen Systems wie Milz, Lymphknoten, Tonsillen und Follikel sowie vermehrter Anfälligkeit und geringer Resistenz gegenüber Infektionskrankheiten, von denen besonders Diphtherie und Scharlach genannt werden. Mit einem allgemeinen Lymphatismus und entsprechender Infektanfälligkeit geht auch der Morbus Basedow einher. Für diese Erkrankung ist die Persistenz des Thymus besonders charakteristisch. Die vermehrte Ausschüttung von Thyroxin führt zu einer erhöhten Cortisonabgabe der Nebennierenrinde, die bei cortisonempfindlichen Individuen die Infektionsanfälligkeit bedingt (92). Bei der exsudativen Diathese fällt vergrößerte Katarrh- und Entzündungsbereitschaft auf. Es häufen sich Anginen, Pharyngitiden, Blepharitiden und Cystitiden (3). Die Infektionsanfälligkeit beim Morbus Addison entspricht der Norm; jedoch ist der Verlauf der Infektionen und Infektionskrankheiten wesentlich schwerer als gewöhnlich (64). Nach HEILMEYER (64) ist ebenso der Morbus Cushing bei Überfunktion der Nebennieren von einer zunehmenden Infektionsanfälligkeit begleitet; hierbei kann eine erhöhte Ausschüttung von Cortison die entscheidende Rolle spielen. Tuberkuloseerkrankungen bei gleichzeitigem Morbus Cushing können einen septischen Verlauf zeigen. Häufig ist eine Miliartuberkulose zu bebobachten. Beim Diabetes mellitus vergrößert sich die Empfänglichkeit gegenüber Infektionskrankheiten offenbar deshalb, weil bestimmte Stoffwechselprodukte, die vom unkontrollierten Diabetes mellitus herrühren, wirksam werden. Die Tätigkeit der Phagozyten ist beeinträchtigt (36); diese Erscheinung wird mit besonders großen Mengen von Glykogen in Zusammenhang gebracht, das man vermehrt in den Leukozyten gefunden hat.

Die Zellen enthalten weniger Laktat, das baktericid wirken soll, als normale Zellen (97). Einige Untersuchungen zeigen die beschränkte Möglichkeit der Diabetiker, Antikörper zu bilden (6, 28, 35, 36, 41, 47, 97, 142, 143, 144). Durch vermehrten Umbau von Eiweiß in Kohlehydrate bei gesteigerter Glukoneogenese tritt ein Eiweißmangel auf, der möglicherweise die Antikörpersynthese beeinflußt (176).

Zu den konstitutionellen Erkrankungen, die mit einer Insuffizienz der Infektionsabwehr einhergehen, kann man ebenfalls das Antikörpermangelsyndrom zählen (4, 5, 114). In der Anamnese von Patienten mit Antikörpermangelsyndrom häufen sich bakterielle Infekte wie Bronchitiden, Pneumonien, chronische Enteritis, primäre Infekte der Haut, Myelitis. Eigenartigerweise wird bei diesen Patienten eine besondere Neigung zu rezidivierenden Viruserkrankungen vermißt. Für die typische Infektanfälligkeit soll in erster Linie der Mangel an Antikörpern verantwortlich gemacht werden. Ursprünglich nahm man an, daß die Antikörper, die unter natürlichen Bedingungen erworben werden und bei fast allen Menschen jenseits des Kleinkindesalters zu finden sind, beim Antikörpermangelsyndrom nicht nachweisbar sind. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß auch bei Patienten mit scheinbar vollständigem Versagen der Antikör-perbildung nicht selten Spuren von Antikörpern festgestellt werden können. Ebenso findet man bei „totaler" Agammaglobulinämie mit empfindlichen serologischen Methoden immer noch wenige Mengen von Gammaglobulin. Es scheint sich also in vielen Fällen von Antikörpermangelsyndrom um eine hochgradige Einschränkung der Antikörpersynthese zu handeln. Die Abwehrlage wird bei diesen Patienten noch bedrohlicher, weil auch der Properdinspiegel und mit ihm sicher andere Faktoren der unspezifischen Abwehr bei fortschreitender Erkrankung unter die Norm abfallen. Dieser Abfall der Abwehrkraft kann nicht durch eine Antikörpersynthese kompensiert werden, da sie hochgradig eingeschränkt ist. Die Frage nach der Ursache der Bevorzugung bakterieller Infekte beim Antikörpermangelsyndrom kann nur mit Vermutungen beantwortet werden. Virusarten ver-

mehren sich nur intracellulär, deshalb sind Antikörper also nur während der kurzen Virämiephase notwendig. Dagegen zeigen Bakterien vorwiegend eine extracelluläre Vermehrung, und man beobachtet vor allem dann, wenn Antikörper fehlen, eine verstärkte Neigung zur Entwicklung einer Sepsis. Die Infektionsanfälligkeit dieser Personen ist sicherlich Ausdruck eines bestehenden Mißverhältnisses zwischen Antigenbelastung und der Möglichkeit des Organismus, deren Folgen zu kompensieren. Die Reaktion im Sinne der Promunität ist geschwächt und vermag die das Abwehrsystem belastenden Wirkungen nicht abzufangen.

E r n ä h r u n g

Daß auch die Ernährungslage die Abwehrfähigkeit und Empfänglichkeit gegenüber mikrobiellen Infektionen beeinflußt, wurde schon 1937 von WATSON im Tierexperiment bestätigt. Eine unvollkommene Ernährung steigerte die Anfälligkeit der Tiere für bakterielle Erkrankungen (167). Umfangreiche Untersuchungen aus der Zeit der ersten Nachkriegsjahre 1946-1947 von K. LANG (89) und v. DRIGALSKI (40) zeigten, daß an dem ursächlichen Zusammenhang zwischen dem damaligen schlechten Zustand der Ernährung, der verminderten Widerstandsfähigkeit und dem Absinken der Abwehrbereitschaft selbst gegenüber banalen Infektionen nicht gezweifelt werden konnte. Besonders deutlich war die Häufung der Tuberkulosefälle. Die Säuglingssterblichkeit stieg um das Doppelte. Einfache Infekte wie Furunkel konnten tödlich ausgehen. Es mag an der starken unspezifischen Dreckimmunisierung während des zweiten Weltkrieges gelegen haben, daß bei einer Reihe von akuten Infektionskrankheiten die Letalität in diesen Jahren der Unterernährung nicht wesentlich über den Vorkriegsstand angestiegen ist. Diese Form der natürlichen Immunisierung, auf deren Bedeutung RAETTIG bei der Typhusepidemiologie (117) besonders hingewiesen hat, ist offenbar einer der Faktoren, die er erhöhten Empfänglichkeit gegen Infektionen und Infektionskrankheiten durch Unterernährung entgegenwirken. Dazu gehört auch die auffallende Tatsache,

daß gewisse Viruserkrankungen wie Polio, Masern, Scharlach, Hepatitis in jenen Jahren eigenartigerweise nicht zugenommen haben. Mit der qualitativen Unterernährung ging bei diesem „Experiment am Menschen" auch eine quantitative einher, die sich in Gewichtsabnahmen von erheblichen Ausmaßen manifestierte. Die Folge sowohl qualitativer als auch quantitativer Unterernährung ist eine Herabsetzung der gesamten Stoffwechselvorgänge und die notwendige Konsequenz eine Verminderung der Abwehrbereitschaft des Organismus.

Für die qualitative Unterernährung und deren Folgen ließen sich genauere tierexperimentelle Ergebnisse erzielen: SPIESS (21) gab Ratten eine Diät, der es an Vitaminen, Eiweißen und Mineralien fehlte. Nach zwei bis fünf Monaten zeigten die Blutbefunde eine Verringerung der Leukozyten bis auf die Hälfte. Außerdem schienen die Leukozyten an Phagozytoseaktivität verloren zu haben, und die Agglutininbildung gegenüber bakteriellen Vakzinen war verringert. Bei verschiedenen Viruserkrankungen wurde allerdings beobachtet, daß schlechte Ernährung sich eher günstig für den befallenen Wirt auswirkt (109, 146, 160). Die Verfasser nehmen an, daß das Virus für seine Vermehrung eine normale Stoffwechsellage der Wirtszelle benötigt. Eine Vermehrung des Virus würde bei Mangelernährung der Wirtszelle also behindert sein.

Die besondere Bedeutung des Proteinmangels stellt sich dar, wenn man berücksichtigt, daß die Eiweiße als Bausteine und Energieträger für die verschiedensten Bestandteile der Organe und deren Funktionen verantwortlich sind. Menschen mit niedrigem Gehalt an Proteinen gehen oft an Lungenoedem und Lungenentzündung zugrunde (161). Hunde ohne Plasmaprotein wurden anfällig gegenüber Enteritis, Endokarditis, Septikämie und anderen Infektionen (95, 173). CANNON (30) untersuchte den Zusammenhang von unspezifischer Abwehr und Proteinmangel. Er stellt fest, daß die Zahl der Phagozyten des RES bei Proteinmangel vermindert und die Bildung von neuen Granulozyten und Lymphozyten eingeschränkt ist. WISSLER (175) konnte an Ratten und Kaninchen, die er mit

Pneumokokken impfte, die Verringerung der spezifischen Infektionsabwehr bei Proteinmangel zeigen. Die Tiere erlagen einer erneuten Infektion mit Pneumokokken, da keine Antikörper gebildet worden waren. WOOLRIDGE (177) bestätigte diese Erfahrung mit Klebsiella pneumoniae; ebenso CANNON (31, 32) der Ratten die Proteine auf lange Zeit entzog und feststellte, daß deren Fähigkeit, Antikörper zu bilden, eingeschränkt war, jedoch erneute Zufuhr hochwertiger Proteine diese Fähigkeit wieder erkennen ließ. Über derartige Erscheinungen am Menschen in den Nachkriegsjahren berichtet K. LANG (89). Selbst ausreichende Vitaminzufuhr verursachte in der Nachkriegszeit einen effektiven Vitaminmangel mit dessen Folgeerscheinungen, weil durch dauernden Fettentzug die fettlöslichen Vitamine nicht wirksam werden konnten. Bei fettarmer Kost werden auch einige wasserlösliche Vitamine in erhöhtem Maße verbraucht. So kommt es z.B. zu einem relativen Mangel der Vitamine B_6 und B_1. Ein indirekter Einfluß des Vitaminmangels auf die Abwehrfunktion des Organismus entsteht durch die hervorgerufenen pathologischen Veränderungen am Gewebe, das für die Manifestation der Krankheitserreger empfänglicher wird. Die verminderte Aufnahme von Vitaminen kann die Resistenz des Organismus beeinträchtigen, indem phagozytierende Zellen, antikörperbildende Zellen und baktericide Enzyme beeinflußt werden. Ratten mit Vitamin B-Mangel sind empfänglich für Ratten-Lepra (22) und Mäuse für intratracheale Infektionen mit Pneumokokken und S. typhi murium-Bakterien. Biotinmangel verursacht bei Ratten und Mäusen eine erhöhte Infektionsbereitschaft für Salmonellen (81), weil die Bildung von Antikörpern bei Biotinmangel verringert sein soll (33, 34). Vitamin C ist notwendig für ordnungsgemäße Bildung und Erhaltung von intercellulärem Material wie Kollagen, Zementsubstanz von endothelialem Gewebe, besonders von Kapillargewebe, sowie für die Grundsubstanz von Knochen und Knorpel und damit auch für die Bildung der Mukopolysaccharide (100). NUNGESTER und AMES (108) untersuchten an Meerschweinchen die Beziehungen zwischen Leukozytenzerfall, Phagozytosefähigkeit und Vitamin C-Spiegel

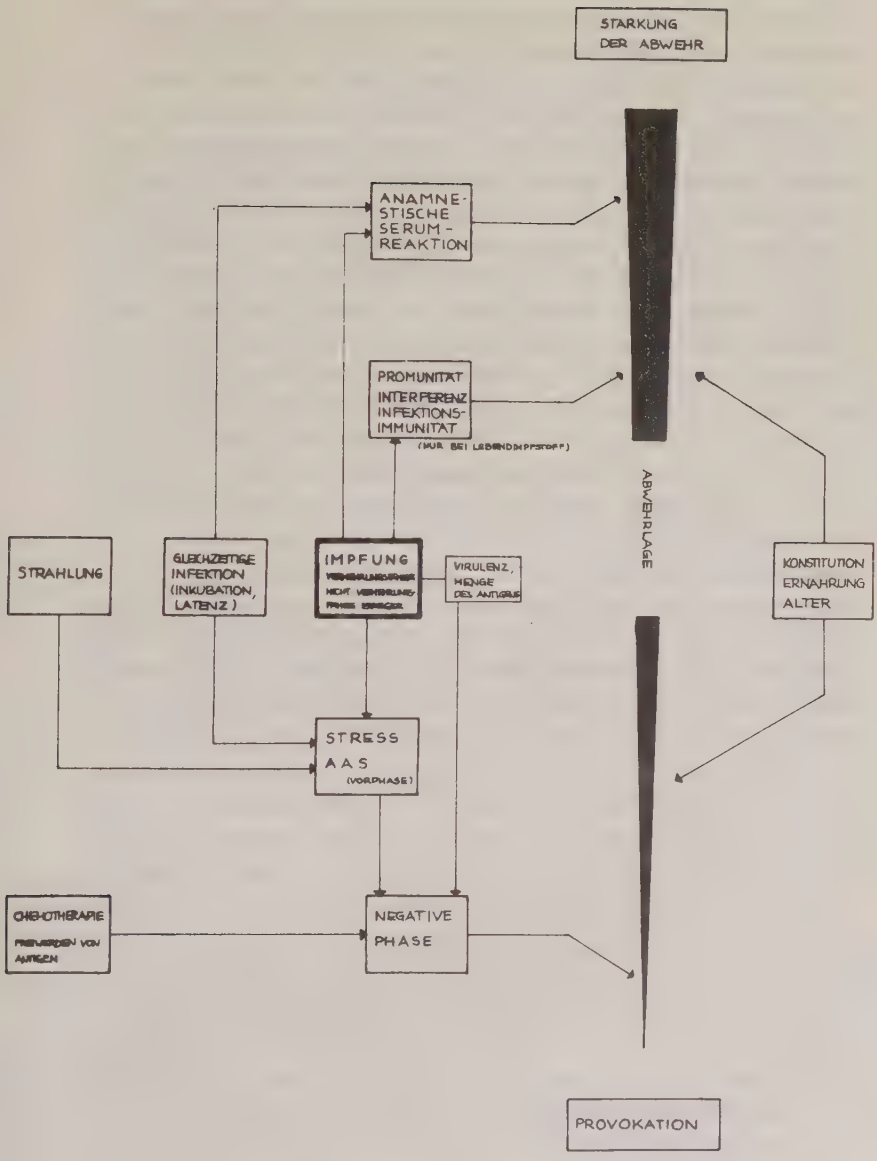
in der Peritonealflüssigkeit und fanden einen merklichen Anstieg des Zerfalls der Leukozyten und ein Absinken der Phagozytoseaktivität bei niedrigen Vitamin C-Gehalten. Bei einigen Infektionskrankheiten ist der Vitamin C-Verbrauch mit Sicherheit erhöht, so daß ein relativer Mangel resultieren kann.

Auch die Veränderung des Mineralhaushaltes zeigt einen Einfluß auf die Abwehrlage des Organismus. Bei mit Enzephalitisvirus infizierten Mäusen wurde die Resistenz vergrößert, wenn die Nahrung kein Kalium und keinen Phosphor enthält (90), sie wurde dagegen verringert, wenn in der Nahrung Calcium fehlte.

Die Erfahrung lehrt, daß auch eine Überernährung zweifellos einen ungünstigen Einfluß auf die Abwehrbereitschaft des Makroorganismus ausübt. Leider sind zu dieser Frage kaum systematisch-experimentelle Untersuchungen durchgeführt worden. Hierher gehört vielleicht die bekannte Beobachtung, daß eine latent infizierte Mäusepopulation manifeste Erkrankungen zeigt, wenn die Mäuse plötzlich auf eine hochkalorische, eiweißhaltige Kost umgestellt werden oder auch die epidemiologische Beobachtung, daß, wie oben schon bemerkt, bestimmte Viruserkrankungen wie Poliomyelitis, Scharlach und Hepatitis infectiosa besonders zu Zeiten und in Ländern auftreten, in denen große Teile der Bevölkerung kalorisch überernährt werden.

Neben Konstitution und Ernährung kann auch eine Chemotherapie die natürliche Resistenzlage des Organismus ungünstig beeinflussen. Durch sie wird die Fähigkeit des Körpers, im Rahmen der Promunitätsreaktionen kompensierende Mechanismen nach Antigeneinwirkung auszulösen, gestört.

C h e m o t h e r a p e u t i k a haben nicht nur einen Einfluß auf den Erreger, gegen den sie gerichtet sind, sondern auch auf die Schutzflora der verschiedenen Gebiete des Körpers. Unter dem Einfluß von chemischen Substanzen, die Stoffwechselgifte sind, werden die Mikroorganismen bis zu Zellzerfall und -auflösung verändert. Hinzu kommt eine Anzahl gehemmter und geschädigter Zellen zu Beginn einer Infektions-


STÄRKUNG DER ABWEHR
ANAMNESTISCHE SERUM-REAKTION
PROMUNITÄT
INTERFERENZ
INFEKTIONS-IMMUNITÄT
(NUR BEI LEBENDIMPFSTOFF)
ABWEHRLAGE
STRAHLUNG
GLEICHZEITIGE INFEKTION (INKUBATION, LATENZ)
IMPFUNG
VIRULENZ, MENGE DES ANTIGENS
KONSTITUTION ERNÄHRUNG ALTER
STRESS
AAS
(VORPHASE)
CHEMOTHERAPIE
NEGATIVE PHASE
PROVOKATION

krankheit und Einsetzen der Therapie. Die Folge ist eine Überschwemmung des Körpers mit Antigen. HENNEBERG (66) schreibt dazu: „Der Eintritt einer vorübergehenden Verschlimmerung kann auch in besonderen Fällen durch eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit mit einem Absinken der Normalantikörper erklärt und im Sinne einer negativen Phase während der Überschwemmung mit Antigen während der Inkubationsimpfung, hier während der Behandlung mit chemischen Substanzen, gedeutet werden." Das Wechselspiel zwischen Erreger und Wirtsorganismus ist gestört. Ansiedlung, Vermehrung, Toxinbildung, Störung der Zellfunktionen, Gewebsschädigungen und Veränderungen durch den Erreger werden zwar weitgehend verhindert, gleichzeitig werden aber auch die spezifischen und unspezifischen Abwehrmaßnahmen des Organismus und der Versuch der Wiederherstellung des Gleichgewichts, das durch den Mikroorganismus gestört wurde, beeinträchtigt (65). Chemotherapeutika wirken auch direkt auf das weiße Blutbild (62, 65), das Gefäßsystem, das Knochenmark, das Endokrinium (42) und auf das vegetative Nervensystem und schädigen auf diese Weise die Abwehrfähigkeit (23). Die Ausschaltung vieler wiederholter Antigenreize durch Chemotherapeutika führt zu einem Mangel an allgemeiner, erworbener und unspezifischer Immunität, „Dem Körper fehlt das Abwehrtraining" HENNEBERG (65).

VI. Homologe und heterologe Provokation

1. Vorliegen einer Infektion oder Infektionskrankheit, die sich zum Zeitpunkt der Impfung im Latenz- oder Inkubationsstadium befindet.

Mit den vorangegangenen Untersuchungen sollte erläutert werden, in welchem Maße die vielfältigen mit der Schutzimpfung unmittelbar und mittelbar in Zusammenhang stehenden endogenen und exogenen Faktoren es vermögen, die Abwehrlage des Makroorganismus ungünstig zu beeinflussen und damit konditionierend für einen Impfschaden werden können, d-er als Provokation bezeichnet wird.

Nicht immer setzt das Zustandekommen einer Provokation voraus, daß eine Infektion im Inkubationsstadium oder Latenzstadium vorliegt. Als Provokation einer Infektionskrankheit wird auch die Manifestation des Erregers der Schutzimpfung gewertet, die z.B. durch gleichzeitigen oder der Impfreaktion folgenden Stress verursacht ist. Die zum Impftermin inkubierenden oder latenten Infektionen beanspruchen einen Teil der Abwehr, mit denen sie sich in einem Gleichgewichtszustand befinden, der durch Schutzimpfung und andere zusätzliche Belastung gestört werden kann. Liegt zum Zeitpunkt der Impfung eine inkubierende Infektion vor, (die vielleicht gerade das Stadium der negativen Phase durchmacht), so ist die Gefahr einer Provokation erheblich, wenn nicht eine besonders intakte Abwehr im Sinne der Promunität sofort zu kompensieren vermag.

a) Zusammentreffen mit nichtvermehrungsfähigem Erreger

Die für die Schutzimpfung verwendeten Impfstoffe mit vermehrungsfähigen und nichtvermehrungsfähigen Erregern haben einen unterschiedlichen Einfluß auf die Abwehrsituation. Eine Impfung mit nichtvermehrungsfähigem Antigen, wie die Typhusschutzimpfung, stellt für die Abwehrlage nur eine zeitlich begrenzte Belastung und Verminderung der Abwehr im Sinne einer Stressor- und speziell antigenen Wirkung dar. Trifft dieses nichtvermehrungsfähige Antigen mit einer latenten oder gerade inkubierenden Infektion zusammen, so ist unter ungünstigen Voraussetzungen, d.h. bei Unfähigkeit des Abwehrsystems, die Stress- und Antigenbelastung zu kompensieren, mit der Möglichkeit einer heterologen Provokation zu rechnen. Dann kann die Abwehr so beansprucht werden, daß latente oder inkubierende Erreger die Abwehrschranken durchbrechen. Eine homologe Provokation ist also nicht möglich.

b) Zusammentreffen mit vermehrungsfähigem Erreger

Anders liegen die Verhältnisse bei Schutzimpfungen mit vermehrungsfähigen Impfstoffen, wie sie bei Pocken, Polio-

myelitis und Influenza verwendet werden. Eine Lebendimpfung ahmt eine leichte Infektionskrankheit mit dem Ziel einer haltbaren Immunität nach. Trifft dieser vermehrungsfähige Erreger auf eine Infektion, die latent vorhanden ist oder inkubiert, so kann nur ein besonders starkes Abwehrsystem diese zusätzliche Antigen- und Stresswirkung beherrschen, ohne daß es einem Erreger gelingt manifest zu werden. Reichen die vorhandenen und aktivierbaren Abwehrmechanismen nicht aus, d.h. sind sie durch hinzukommende Mehrfaktorenbelastung so vermindert, daß die Vermehrung der Mikroorganismen im Impfstoff nicht eingeschränkt werden kann, dann erfolgt notwendigerweise eine homologe oder heterologe Provokation. Dem Impferreger entsteht kein hindernis, alle Stadien der zyklischen Infektion bis zur Manifestation zu durchlaufen; dieselbe Möglichkeit stände dem latenten Erreger offen. Bei einem solchen Geschehen ist im voraus sicher nicht zu beurteilen, ob sich die geschwächte Abwehrlage für den latenten bezw. inkubierenden oder für den Impferreger begünstigend auswirkt, d.h. ob eine heterologe oder homologe Provokation resultiert. Beim Zusammentreffen mit einer inkubierenden Infektion besteht möglicherweise eine Konkurrenz der Inkubationszeiten. Es ist anzunehmen, daß die inkubierende Erkrankung eher zur Manifestation führt; es sei denn, ihre Inkubationszeit dauert länger als die der Impfkrankheit. Andererseits könnte eine Konkurrenz der Titer entscheidend sein, wie es auch für die Kombination Impferreger und latenter Erreger zu denken wäre.

VII. Verminderung der Provokationsgefahr durch orale Anwendung des Antigens

Um die Provokationsgefahr weitgehend zu vermindern, schlägt RAETTIG (132) eine orale Anwendung des Antigens bei Schutzimpfungen vor. Dieser Vorschlag wird durch Untersuchungsergebnisse gestützt, die an Mäusen erzielt werden konnten: Eine oral mit S. typhi murium-Bakterien infizierte Mäusepopulation zeigte keine Erschwerung der Erkrankung oder Provokationswirkung, wenn in der späteren Inkubations-

zeit mit einem homologen, hitzeabgetötete Bakterien enthaltenden Impfstoff immunisiert wird. Bei den subkutan oder parenteral immunisierten Kontrollen verlief die Erkrankung schwerer, zeigte eine verkürzte Inkubationszeit und einen akuten Anstieg der Mortalität nach der Impfung. Es empfiehlt sich daher, während der Epidemiezeiten die Gefahr der Provokation von seiten des Impfstoffes durch orale Immunisierung auszuschalten.

Da alle Reaktionen sowohl von der Antigendosis als auch von der Abwehrsituation des Makroorganismus abhängig sind, läßt sich die Gefährdung des Impflings auch durch Herabsetzen oder zeitliche Verteilung der Dosis vermeiden. Liegt die Ursache des Mißverhältnisses zwischen Belastung und Abwehrmöglichkeit am Makroorganismus, wie gezeigt wurde, dann muß im Einzelfall entschieden werden, welche Antigenbelastung unter Berücksichtigung aller störenden Faktoren einem Individuum zugemutet werden kann.

Schrifttum

1. AUERBACH, R.: DEvelop. Biol. 3, 748 (1961)
Experimental analysis of the origin of celltypes in the development of the monse thymus.

2. BADGER, L.F., MASUNAGA, E., WOLF, D.: Publ. Health Rep. 56, 1027 (1940)
Leprosy: Vitamin Bi - Deficiency and Rat Leprosy.

3. BANSI, H.W.: Handb. Innere Med. 4. Aufl. , 7. Bd. ,TeilI

4. BARANDUM , S. , COTTIER, H. , HÄSSIG, A., RIVA, G. : Das Antikörpermangelsyndrom.
Benno Schwabe Verlag, Basel/ Stuttgart 1959

5. BARANDUM, S., HÄSSIG, A.: Helv. med. Acta 26, 111 (1959)
Die Bedeutung der humoralen Antikörper für die Infektabwehr.

6. BATES, G., WEISS, C. : A. M. A. Amer. Journ. Child. Dis. 62, 346 (1941) L K I
Delayed Development Antibody to Staphylococcus toxine in diabetic children.

7. BEARD, J.: Anat. Anz. 18, 573 (1960)
The source of Leucocytes and the true Funktion of Thymus.

8. BEIGLBÖCK, W.: Wien. med. Wschr. 109, 585 (1959)
Chemie und Pharmakologie der neuen Korticosteroide.

9. BELAK, S. : Zschr. exper. Med. 52, 559 (1926)
Vegetatives Nervensystem und Immunität.

10. - : Zschr. exper. Med. 52, 567 (1926)
Die Wirkung der Injektion einer Kochsalzlösung auf die Agglutininbildung.

11. - : Zschr. exper. Med. 52, 572 (1926)
Zur Reiztheorie der Immunkörperbildung.

12. BELAK, S. GORECZKY, L. : Zschr. für Immunforschg. 87, 365 (1936)
Wirkung Vegetativer Gifte auf Normalopsonine.

13. BELAK, S. : Zschr. f. Immunforschg. 94, 79 (1938)
Der Einfluß des Vegetativen Tonus auf die Bildung des Hämolysins.

14. BELAK, S. : Zschr. f. Immunforschg. 94, 183 (1938)
Die Wirkung der Vegetativen Gifte auf die bactericide Fähigkeit des Serums.

15. - : Klin. Wschr. 1939, 472
Vegetatives Nervensystem und Immunität.

16. - : Zschr. f. Immunforschg. 100, 264 (1941)
Sympathergische (adrenergische) und parasympathergische(cholinergische) Immunität.

17. - : Zschr. f. Immunforschg. 101, 428 (1942)
Über den Zusammenhang zwischen dem vegetativen Nervensystem und der Antitoxinbildung bei Kaninchen.

18. BELAK, S., GORECZKY, L. : Zschr. f. Immunforschg. 111, 372 (1956)
Schutzstoffbildung als vegetative Funktion.

19. -,- : Zschr. f. Immunforschg. 117, 213 (1959)
Wirkung der vegetativen Nerventätigkeit auf die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums Budapest.

20. BEHRING, E.V. : Centr. Bl. für klin. Med. 1888, 681
Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand.

21. BERRY, L.J., DAVIS, J., SPIES, T.D.: Journ. Lab. Clin. Med. 30, 684 (1945)

22. BIELING, R.: Die biologische Infektionsabwehr.
2. Aufl. Deuticke, Wien 1948

23. BLAICH, W.: Antibiot. et Chemother., Basel 1, 276 (1954)
Wirkung der Antibiotica auf das vegetative Nervensystem und Endokrinium.

24. BRANDIS, H.: Weichardts Erg. Hyg. 28, 162 (1954)
Über die Promunität.

25. BRAUNSTEINER, H., HÖFER, R., SEILLER, S.: Dtsch. med. Wschr. 86, 721 (1961)
Der Lymphozyt.

26. BRAYER, F.T. GLASSER, S.R., DUFFY, B.J.: Science 120, 112 (1954)
Effect of x- irradiation on the adrenal - corticosteroid - excretion in urine.

27. BRIEGER, L., EHRLICH, P.: Zschr. f. Hyg. 13, 336 (1893)
Beiträge zur Kenntnis der Milze immunisierter Tiere.

28. BOUCOT, K.R., DILLON, E.S., COOPER, D.A., MEIER, P., RICHARDSON, R.: Amer. Rev. Tuberc. 65, (1) , Suppl. 1952 Tuberculosis among diabetics.

29. BUDDECKE, E.: Dtsch. med. Wschr. 86, 1773 (1961) Die Mucopolysaccharide der Gefäßwand.

30. CANNON, P.R.: Journ. Amer. Med. Ass. 128, 360 (1945) The importance of proteins in resistance to infection.

31. CANNON, P.R., CHASE, W.E., WISSLER, R.W.: Erg. Physiol. 27, 380 (1928)

32. -, -, - : Journ. Immunol. 47, 133 (1933) The relationship of the protein reserves to antibody production.

33. CALDWELL, F.E., GYORGI, P.: Journ. Infect. Dis. 81, 197 (1947)

34. CARTER, B.B., AXELROD, A.E.: PRoc. Soc. exper. Biol. a. Med. 67, 476 (1948) Circulating Antibodys in Vitamin-Deficiency - States.

35. CRUICKSHANK, A.H.: Journ. Path. u. Bact. 67, 323 (1954) Resistance to infection in the Alloxan-Diabetic Rabbit.

36. DA COSTA, J. C., B EARDSLEY, E.J.G.: Amer. Journ. Med. Sci. 136, 361 (1908)

37. DALMASSO, A.P., MARTINEZ, C., GOOD, R.A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 110, 205 (1962) Tymektonie and Immunological Competence.

38. DONALDSON, D.M., MARCUS, S., GYI, K.K., PERKINS, E.M.: Journ. Immunol. 76, 192 (1956) The influence of immunisation and total body irradiation on intracellular digestion by peritoneal phagocytes.

39. DOUGHERTY, T.F., WHITE, A.: Science 98, 367 (1943) Influenceof adrenal cortical secretion on blood elements.

40. DRIGALSKI, K.v.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 153,29 (1948/49) Hygienische Schäden infolge falscher oder mangelhafter Ernährung.

41. DUBOS, R.J.: Journ. exper. Med. 98, 145 (1953)
Effect of Ketone bodies and other metabolites on the survival of staphylococci and tubercle bacitti.

42. DUNLOP, D.N.: Brit. med. Bull. 16, 67 (1960)
The danger of antibiotic treatment.

43. EHRICH, W.E.: Klin. Wschr. 1955, 315
Die zellulären Bildunsstätten der Antikörper.

44. FEER, E.: Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Gustav Fischer Verlag, Jena 1934

45. FELTON, L. D.: Journ. Immunol. 74, 25 (1955)
Immunological patalysis.

46. FRITZE, E.: Erg. d. Imm. Med. u. Kinderheilk.
9, 282 (1958)
Celluläre und humorale Abwehrsysteme und Reaktionen.

47. GAIS, E.S.: New. York Journ. Med. Aug. 15 (1953)

48. GERFELDT, E.: Med. Welt 1, 24 (1964)
Infektionsanfälligkeit und konstitutionelle Reaktionstypen.

49. GENZOGIAN, N., MAKINODAN, T.: Journ. Immunol. 80, 189 (1958)
Relation of primary antig -Injektion to time of iradiation on Antibody - production in mice.

50. GINS, H.A.: Med. Welt 36, 1277 (1929)
Zentrale Komplikation im Verlauf der Vaccination.

51. GINSBERG, H.S., WEDGWOOD, R.J.: Ann. New York Acad. Sci. 66, 261 (1956)
The inactivation of virus by the properdin - system.

52. GORDIENKO, N.M.: Zbl. f. Bakt. I. Ref. 187, 494 (1963)
Control of immunogenesis by the nervous.

53 GORECZKY, L.: Zschr. f. Immunforschg. 109, 118 (1952)
Die Wirkung der Splachnikusreizung auf die baktericide Eigenschaft des Serums.

54. GORECZKY, L., LUDANY, G., TÖTH, I., VADJA, I.: Zschr. f. Immunforschg. 109, 118 (1952)
Die Wirkung der Splachnikusreizung auf die baktericide Eigenschaft des Serums.

55. GORECZKY, L., VADJA, G. : Zschr. f. Immunforschg. 118, 219 (1959) Wirkung der reserpinbedingten vegetativen Tonusänderung auf die Abwehrstoffe des Serums.

56. GRAS, G.: Path. et Mikrobiol. 26, 439 (1963) Studies on the inhibition by hyperimmunisation of circulating antibodies.

57. GRÆGG, N.M.: Tr. Ophth. Soc. Austr. 3, 35 (1941) Congenital cataract following German measles.

58 GUNTHER, O. : Dtsch. med. Wschr. 89, 987 (1964) Der Thymus als primäres Immunitätsorgan.

59. HARRINGTON, A.B.: Dtsch. med. Wschr. 20, 987 (1964) Der Thymus als primäres Immunitätsorgan.

60. - : Lancet 1951 I, 987 Paralytic poliomyelitis following injury.

61. HAYASHIDA, T., LI, C.H. : Journ. exper. Med. 2, 93 (1957) The influence of Adrenocorticotropic and Growth- Hormone on Antibody- Formation

62. HECK, F.J. : Chem. Zbl. 130, 3876 (1959) Einflüsse auf die Verringerung der Leukozyten.

63. HEILIG, H., HOFF, H. : Klin. Wschr. 1928, 2057 Über zentrale Beeinflussung der Schutzkräfte des Organismus.

64. HEILMEYER, : Lehrbuch Inn. Med. Springer - Verlag 1955

65. HENNEBERG, G.: Therapiewoche 5, 51 (1954/55) Chemotherapie und Immunität.

66. - : Antibiotica et Chemother. ,Fortschr. 2, 91 (1955) Chemotherapie, Immunität und Prophylaxe.

67. - : Iatrogene Zoonosen. Vortrag BSA Seminar 27.2.1961 (unveröffentlicht)

68. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 188, 323 (1963) Depression der Antikörper nachVaccinieru

69. HIRSCH, J.G.: Ann. New. York Acad. Sci. 66, 382 (1956 Biochemical studies on the bactericidal power of phagocytic.

70. - : Journ. exper. Med. 103, 589 (1956) A bactericidal substance from polymorph nuclear Leucocytes.

71. HOFF, F.: Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie. Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1957

72. HÖRING, F.O.: Klinische Infektionslehre. Springer Verlag, Berlin 1963

73. HOWARD, J.G. u.a.: Immunology 1, 181 (1958) Investigations onthe mechanismes of stimulation of the non - spezific immunity by bacterial Lipopolysaccarids.

74. HUGUENIN, A., BIANCHI, M.: Sem. Hop. Paris 32/21 , 1 000 (1963) Un cas de myelite succedant a une seconde vaccination antirabique.

75. ILLENYI, A., LUDANY, G.: Zschr. exper. Med. 101, 187 (1937) Die phagozytosefördernde Eigenschaft des Depotserums der Milz

76. ISSAEFF, : Zschr. f. Hyg. 16, 287 (1894) Untersuchungen über die Künstliche Immunität gegen Cholera.

77. ISLIKER, H.: Immunopathologie. I. Intern. Symp. 1958, 31 Benno Schwabe Verlag, 1959

78. ISLIKER, H., BARANDUM, S., FLÜCKIGER, H.: Helv. physiol. pharmakol. Acta 10, 620 (1958) Mechanismus der Properdininaktivierung.

79. KASS, E.H., KENDRICK, J., FINLAND, H.: Journ. exper. Med. 6, 767 (1955) Effects of Corticosterone, Hydrocortisone and Corticotropin on Production of Antibodies in Rabbits.

80. KASS, E.H., HECHTER, O., MOU, T.W., LURIE, M.B.: Arch. Intern. Med. 3, 397 (1955) Effects of Adrenal Steroids on Resistance to Infection.

81. KLIGLER, I.J., GUGGENHEIM, K., HERRHEISER, H.: Journ. Infect. Dis. 78, 60 (1946) Untritional Defiency and Resistance to Infection.

82. KLIMA, R. : Wien. Journ. Inn. Med. 33, 125 (1952) Grundlagen für eine Neuordnung der Hämatologie Zellulärer Reaktionen im Lymphatischen System.

83. KÖHLER, H.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 186, 287 (1962)
Isolierung vom phagozytierten Virus aus Leukozyten infizierter Tiere.

84. KÖHLER, H., SPRINGER, D.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 186, 287 (1962)
Isolierung vom phagozytierten Virus aus Leukozyten infizierter Tiere.

85. KOLLE, W., PRIGGE, R.: Dtsch. med. Wschr. 1927, 1499
Experimentelle Studie mit Syphilis und Recurrensspirochaetose.

86. KORNFELD, L., HAMMOND, C.W., MILLER, C.P.: Journ. Immunol. 84, 77 (1960)
The effect of irrdiation on natural bactericidins of mice.

87. LANDY, M.: Fed. Proc. 15, 598 (1956)
Increased resistence developed rapidly after administration of bacterial Lipopolysaccarides

88. LANDY, M., PILLEMER, L.: Journ. exper. Med. 104, 383 (1956)
Erhöhte Resistenz gegen eine Infektion und Änderung im Properdinspiegel nach Verabfolgung von Bakterienlipopolysacchariden.

89. LANG, K.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 153, 122 (1948/49)
Ernährung und Gesundheit.

90. LICHSTEIN, H.C., McCALL, K.B., KEARNEY, E.B., ELVEHJEM, C.A., CLARK, P.F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 62, 279 (1946)
Effect of Minerals on Susceptibility of Swiss Mice to Theilers Virus.

91. LINDENMANN, J., ISAACS, A.: Schweiz. Z. allgem. Path. 20, 640 (1957)

92. LONG, D.A., SHEWELL, J.: Brit. Journ. exper. Path. 4, 351 (1955)
The influence of the Thyreoid Gland on Production of Antitoxin in Guinea Pig.

93. LUDANY, G., BERTA, L., GYÖRY, G.: Klin. Wschr. 1938, 1293
Über die Wirkung der Asphyxie auf die Phagocytosefordernde Fähigkeit des Serums.

94. LYON, E. : Ärztl. Praxis XV/14, 855 (1963)
Klima und Infektionskrankheit.

95. MADDEN, S.C.,
WINSLOW, P.M.,
HOWLAND, J.W.,
WHIPPLE, G.H.: Journ. exper. Med. 65, 432 (1937)
Blood - Plasma Protein Regeneration

96. MARCUS, S.,
DONALDSON, D.M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 83, 184 (1953)
Suppression of Normal Bactericidal Action of Rabbit Serum Following whole Body - Irradiation .

97. MARTIN, S.P.,
McKINNEY, G.R.,
GREEN, R.,
BECKER, C.: Journ. Clin. Invest. 32, 1171 (1953)
The influence of Glucose, Fructose and Insulin on the metabolisin of Leukozytes of Healthy and diabetic subjects.

98. McLOSKEY, B.P.: Lancet 1952 I, 1187
Residual paralysis following recent inoculation.

99. METSCHNIKOFF, E.: Arb. Zool. Inst. Univ. Wien u. Zool. State Triest 5, H. 2 (1883)

100. MEYER, A.: Int. Zschr. f. Vitaminforschg. 30, 255 (1960)
Der Einfluß des Vitamin C auf die Bildung von Mukopolysacchariden.

101. MILLER, J.F.A.P.: Lancet 1963 I, 43
IMMUNITY and THYMUS.

102. MOEN, J.H.,
REIMANN, H.A.: A.M.A. Arch. Int. Med. 51, 789 (1933)

103. MORGENROTH, J.,
SCHNITZER, R.: Dtsch. med. Wschr. 1920, 337
"Depressionsimmunität."

104. MÜLLER, F.: Grundriß der medizinischen Immunologie.
Enke- Verlag, Stuttgart 1963

105. NELSON, E.L.,
BECKER, J.R.: Journ. Infect. Dis. 104, 13 u. 20 (1959)
Die Wirkung der Ganzkörperbestrahlung auf die bactericide Aktivität phagozytierender Zellen.

106. NELSON[2], E.L.,
BECKER, J.R. Proc. Soc. exper. Biol. a.Med. 100, 387 (1959).
Wirkung kontinuierlich verabfolgter kleiner Gamma-Strahlendosen auf die baktericide Aktivität phagozytischer Zellen der Mäuse.

107. NICOL, T.,
SHELL, R.S.,
BILBEY, B.L.J.: Brit. Med Journ. 1956, 6. 800
Effect of Cortisone on the Defense Mechanisms of the body.

108. NUNGESTER, W.J.,
AMES, A.M.: Journ. Infect. Dis 83, 50 (1948)

109. OHITSKI, P.K.,
TRAUM, J.,
SCHÖNING, H.W.: Dept. of Agriculture, Tech. Bull. 76, 93 (1928)
Report of the foot and mouse- desease comission of the U.S. -Dept. of Agriculture.

110. PFEIFFER, R.,
ISSAEFF, : Z. f. Hyg. 17, 355 (1894)
Über die spezifische Bedeutung der Cholera-Immunität.

111. PILLEMER, L.,
BLUM, L.,
ROSS, O.A.,
LEPOW, I.H.,
TODD, E.W.,
WARDLAW, A.C.: Science 120, 279 (1954)
Properdinsystem und Immunität .
Nachweis eines neuen Serumproteins, Properdin und seine Rolle im Immungeschehen.

112. PILLEMER, L.,
BLUM, L.,
LEPOW, I.H.,
ROSS, O.A.,
TODD, E.W.,
WARDLAW, A.C.: Science 120, 279 (1954)
Titel s.o.

113. PILLEMER, L.,
ROSS, O.A.: Science 121, 732 (1955)
Titel s.o.

114. POETSCHKE, G.: Klin.Wachr. 1956, 284
Zur Theorie provozierender und disponierender Faktoren bei der Poliomyelitis.

115. RAETTIG, H.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 152, 159 (1947)
Untersuchungen zur Immunität und Serologie der Influenza.

116. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 155, 239 (1950)
Wirkungen der Schutzimpfung während der Inkubationszeit des Typhus abdominalis.

117. - : Typhusimmunität und Schutzimpfung.
Gustav Fischer Verlag, Jena 1952

118. RAETTIG, H.: Zbl. f. Bakt. I. Ref. 162, 389 (1956) Sitzungsbericht: Wiss. Sitzg. am 17. Apr. 1956

119. - : Zbl. f. Bakt. I. Ref. 165, 582 (1957) Vortrag am 19.2.57: Tierexperimente zur Provokation einer Infektionskrankheit während der Inkubationszeit oder des latenten Infekts.

120. - : Zbl. f. Bakt. I. Ref. 169, 370 u. 372 (1958) Tierexperimente zur Provokation von Infektionskrankheiten durch Schutzimpfung.

121. - : Bundesgesundheitsblatt 1958, 129 Provokation einer Infektionskrankheit durch Schutzimpfung.

122. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 176, 346 (1959) Provokation der Poliomyelitis - Infektion der Maus durch Schutzimpfung während der Inkubationszeit.

123. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 175, 245 (1959) Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung III. Mitt.

124. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 175, 618 (1959) Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. IV. Mitt.

125. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 175, 236 (1959) Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. II. Mitt.

126. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 175, 192 (1959) Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. I. Mitt.

127. - : Arch. f. Hyg 144, 159 (1960)

128. - : Dtsch. med. Wschr. 85, 2294 (1960) Zur Frage der Poliomyelitisschutzimpfung während der Sommer-Herbst-Monate und während der Epidemien.

129. - : II. Colloquium v. 17.-18.11. 1960 in Bln.-Dahlem über" Immunologische und allergische Fragen bei Brucellose und Tuberkulose" Vergleichende Medizin 1961, Berl. Med. Verlagsanstalt Grosse S. 41

130. - : Med. Klinik 56, 2097 (1961) Beobachtungen über Impfungen während der Poliomyelitishäufungen.

131. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 184, 142 (1962) Die epidemiologischen Auswirkungen der Poliomyelitis- Impfung in West -Berlin 1960

132. RAETTIG, H.: Zbl. f. Bakt.I. Orig. 187, 366 (1962)
Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. VIII. Mitt.

133. - : Zbl. f. Bakt. I. Ref. 182, 305 (1962)
Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. VII. Mitt.

134. - : Wien. med. Wschr. 113, 366 (1963)
Die aktive Immunisierung gestern, heute und morgen.

135. - : LieraturDokumentation, Reihe 2:
Poliomyelitis Immunität. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1963

136. - : Zbl. f. Bakt. I. Ref. 189, 128 (1963)
Über Provokationsepidemien.

137 - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 192, 534 (1964)
Tierexperimente zur Resorptionsvirämie.

138. - : Zbl. f. Bakt. I. Orig. 193, 249 (1964)
Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. IX. Mitt.

139. RAETTIG, H.:
GODGLÜCK, G.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 179, 93 (1960)
Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. V. Mitt.

140. RAETTIG, H.,
WÖLK, B.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 182, 294 (1961)
Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. VI. Mitt.

141. RAFFEL, S.: Immunity. Second Edition 1961

142. RICHARDSON, R.: Journ. Clin. Invest. 12, 1143 (1933)
Immunity in Diabetes.

143. - : Journ. Clin. Invest. 14, 389 (1935)

144. - : " " " 19, 239 (1940)

145. ROSS, O.A.,
MORITZ, A.R.,
WALKER, C.J.,
WURZ, L.,
TODD, W.,
PILLEMER, L.: Fed. Proc. 14, 496 (1955) (Nr. 1, Teil II)
Role of Properdin – System in Whole Body - Irradiation.

146. ROUS, P.: Journ. exper. Med. 13, 397 (1911)
Asarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells.

147. ROWLEY, D.: Lancet 1955,I. 232
The role of Properdin - System in immunity.

148. ROWLEY, D.: Brit. Journ. exper. Path. 37,223 (1956)
Rapidly induced Changes in the Level of Non - Spezific - Immunity in Laboratory Animals.

149. - : Journ exper. Med. 1, 137 (1960)
The role of opsonius in Non - Spezific - Immunity.

150. SCHLESINGER ; R.W., OLTSKY, P.K., MORGAN, J.M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 54, 272 (1944)
Observations on Acquired Okular Resistance to Equine Encephalomyelitis Virus.

151. SELYE, H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 728 (1938)
Blood -sugar and chlorid changes in adrenalectromizid rats during adaption to varicus stimuli.

152. - : Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953

153. - : Wien. med. Wschr. 109, 397 (1959)
Grundlagen der Stress- Forschung.

154. - : Persp. Biol. Med 1959, (Druck)
Perspektives in the Stress - Research.

155. SELYE, H., COLLIP, J.B.: Endocrinologie 20, 667 (1936)
Fundamental factors in the interpretation of stimuli influencing endocrine glands.

156. SERGENT, E., PARROT, L., DONATIEN, A.: Med. Welt 1934, 1455
Über den Begriff der Premunition.

157. SERGENT, E., PARROT, L., DONATIEN, A.: Med. Welt 1935, 411
Zusammenfassende Betrachtung über den Begriff der "Premunition" .

158. SHEWELL, J., LONG, D.A.: Journ. Hyg. 4, 452 (1956)
A Spezies Difference with regard to the Effect of Cortisone Acetat on Body Weight, Gammaglobulin and Circulating Antitoxin Levels.

159. SINNECKER, H.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 181, 150 (1961)
Zur Axiologie poctvaccinaler Encephalitiden.

160. SPRUNT, D.H.: Jour. exper. Med. 75, 297 (1942)
The effect of undernonrishment on the susceptibility of the rabbit to infection with vaccinia.

161. THOMPSON, W.H.,
McQUARRIE, L.,
BELL, E.T.: Journ. Pediat. 9, 604 (1936)

162. VADJA, G.,
BAUMANN, P.,
GORECZKY, L.: Z. f. Immunforschg. 117, 213 (1959)
Wirkung der vegetativen Nerventätigkeit auf die phagozytose fordernde Fähigkeit des Serums Budapest.

163. VOSS, H.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 193, 1 (1964)
Virus und Poyelktrolyte II.Mitt.

164. VOSS, H.,
MÜNDLER, M.,
PLÖTZE, G.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 192, 137 (1964)
Virus und Polyelektrolyte I. Mitt.

165. WAGNER , R.R.,
SNYDER, R.M.,
HOOK, E.W.,
LUTTRELL, C.N.: Journ. Immunol. 83, 87 (1960)
Effect of bacterial endoxotin on resistance of mice.

166. WASSERMANN, A.:
SOMMERFELD, P.: Med. Klin. 1915, 1307
Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Typhus – und Choleraschutzimpfungen.

167. WATSON, M.: Journ. Hyg. 37, 420 (1937)
Studies on the Influence Diet on Resistence to Infection.

168. WEDGWOOD, R.J.,
GINSBERG, H.S.,
PILLEMER, L. : Journ. exp. Med. 104, 707 (1956)
Das Properdinsystem und Immunität
Die Inaktivierung des Newcastle - Virus durch das Properdinsystem.

169. WEINGÄRTNER, L.: Med. MSchr. 11, 33 (1957)
Über Impfkomplikationen und Tuberculose-Erkrankungen bei BCG- vaccinierten Kindern.

170. WERNER, H.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 186, 391 (1962)
Experimenteller Beitrag zur konnatalen Toxoplasmose.

171. WERNER, H., SCHMIDTKE, L., THOMASCHECK, G.: Klin. Wschr. 41, 96 (1963) Toxoplasma - Infektion und Schwangerschaft.

172. WERTMANN, K., GROH, H. : Journ. Immunol. 82, 241 (1959) The Effects of Thiamine Deficiency on some Physiologic Factors, Phagocytosis and Susceptibility to Infection.

173. WHIPPLE, G.H.: Americ. Journ. Med. Sci. 203,477 (1942)

174. WILKINSON, M.: Blood 9, 810 (1954) Changes in the Phagocytic Activity of Polymorphundeer Leucozytes following Total Body Irradiation in the Rat.

175. WISSLER, R.W.: Journ. Infect. Dis 80, 250 u. 264 (1947) The effects of Protein - Depletion and Subsequent Immunisation upon the Respouse of Animals to Pneumoccocal Infection.

176. WOHL, M.G., WAIFE, S.O., GREEN, S., CLOUGH, G.B. : Relationship of Blood Sugar and Hypoproteinemia to Antibody Response In Diabetes. Proc. Soc. exper. Biol . a. Med. 70, 305 (1949)

177. WOOLRIDGE, R.L.: Fed. Proc. 8, 376 (1949) Effects of protein defiency upon natural and acquired immunity.

178. WRIGHT, A.E.: Lancet 1901 II, 715 In the Changes effected by Antityphoid - Inoculation in the Bactericidal Power of the Blood.

179. - : Brit. Med. Journ. 1903 I, 1069 Therapeutic Inoculations of Bacterial Vaccines.

180. ZIMMERMANN, W.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 167, 140 (1957) Infektionsresistenz in endocrinologischer Sicht. 17 - Ketosteroidausscheidung als ihr Gradmesser.

181. ZIMMERMANN, W., ROMMEL, K.H.: Zbl. f. Bakt. I. Orig. 167, 140 (1952)
Hormonbestimmung bei Infektionskrankheiten.

182. ZIMMERMANN, W. u. a.: Zschr. f. Immunforschg. 123, 458 (1962)
Unspezifische Abwehr in hormonchemischer Sicht.

183. ZHIGALINA, : Zbl. f. Bakt. I. Ref. 187, 495 (1963)
Control of Immunigenesis by the vervous system .

Herrn Professor Dr. H. Raettig danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Tochter des Textilkaufmanns Ernst Ferdinand Löblich wurde ich im Jahre 1940 in Erfurt geboren.
Die Grundschulzeit begann im Herbst 1947 und endete im Herbst 1955. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Heinrich Mann- Oberschule in Erfurt .Dort bestand ich im Herbst 1959 die Reifeprüfung mit dem Prädikat "gut". Anschliessend wurde ich für das Studium der Medizin an der Humboldt-Universität in Ostberlin immatrikuliert. Hier legte ich Vorphysikum und einen Teil des Physikums ab, kam dann ,im September 1961, nach Westdeutschland und setzte mein Studium an der Universität Tübingen fort. In Tübingen wiederholte ich die Ärztliche Vorprüfung im März 1962. Seit dem WS 1962 studierte ich an der Freien Universität Berlin, wo ich am 15. Oktober 1965 mit dem Medizinischen Staatsexamen mein Studium beendete.